

UNIVERSITE DE GENEVE

Section de pharmacie

Chimie pharmaceutique

FACULTE DES SCIENCES

Professeur J.M.J. TRONCHET

**REACTIONS D'YLIDES DU PHOSPHORE
ET DE NUCLEOPHILES DIVERS
SUR DES CETOSUCRES
A CARBONYLE EXOCYCLIQUE**

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences chimiques

par

Christian COTTET

de

GENEVE

Thèse No 1823

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1977

UNIVERSITE DE GENEVE
Section de pharmacie
Chimie pharmaceutique

FACULTE DES SCIENCES
Professeur J.M.J. TRONCHET

REACTIONS D'YLIDES DU PHOSPHORE ET DE NUCLEOPHILES DIVERS SUR DES CETOSUCRES A CARBONYLE EXOCYCLIQUE

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences chimiques

par
Christian COTTET
de
GENEVE

Thèse No 1823

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs J.M.J. Tronchet, professeur ordinaire et directeur de thèse, C.W. Jefford, professeur ordinaire (Dpt de chimie organique) et J.M. Bourgeois, Docteur (Université de Neuchâtel), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 13 juillet 1977

Le Doyen :
Jean Muller

Thèse No 1823



Le travail conduisant à cette thèse a été effectué dans le laboratoire de chimie pharmaceutique de l'Université de Genève placé sous la direction du Professeur J.M.J. Tronchet.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour la compréhension et l'amabilité qu'il a toujours manifestées à mon égard. Ses encouragements, ses conseils, sa gentillesse et sa très grande disponibilité m'ont été d'un grand secours tout au long de ce travail.

Quant au Professeur C.W. Jefford (Université de Genève) et au Docteur J.M. Bourgeois (chargé de cours à l'Université de Neuchâtel) qui ont accepté de composer le jury de cette thèse, je leur exprime ma vive gratitude.

Je tiens à remercier tout particulièrement le Docteur Françoise Barbalat-Rey pour le dépouillement de certains spectres de rmn et Monsieur G. Moret pour le dessin des schémas et figures.

Tous mes chaleureux remerciements s'adressent à Monsieur V. Bernasconi pour sa précieuse aide technique ainsi qu'à tous ceux qui, de près ou de loin, m'ont apporté leur concours, particulièrement au Docteur Jeannine Tronchet pour la lecture du manuscrit, à Monsieur T. Nguyen-Xuan pour les calculs théoriques et au Docteur A. Glanetas pour le programme de dessin à l'ordinateur.

A MES PARENTS,

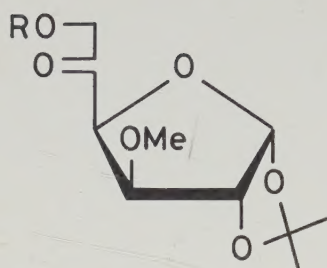
A MON EPOUSE

CHAPITRE I

INTRODUCTION GENERALE

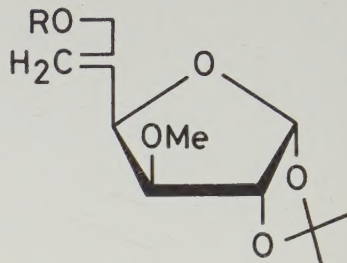
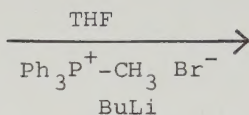
S'il apparaît que la réaction de Wittig a été souvent appliquée dans le domaine de la chimie des sucres, les sites réactionnels généralement choisis étaient soit des carbonyles fixés directement sur le cycle du sucre, soit des groupements formyles exocycliques ou terminaux dans le cas des composés linéaires. Ainsi, dans notre laboratoire par exemple, la mise en valeur de cette réaction sur des furannosul-3-oses et pyrannosul-4-oses a fait l'objet de deux thèses de doctorat /1/, /2/; de même, son application sur le diisopropylidène L-aldéhydo-arabinose et sur des aldéhydo-sucres furanniques a été décrite dans maintes publications (voir par exemple /3/, /4/).

L'application de cette technique à des cétones exocycliques est beaucoup plus rare et si nous pouvons citer quelques réactions affectant un hexofurannosul-5-ose bloqué /5/, proche de l'un de nos substrats:



1) $R = CH_2Ph$

2) $R = CPh_3$



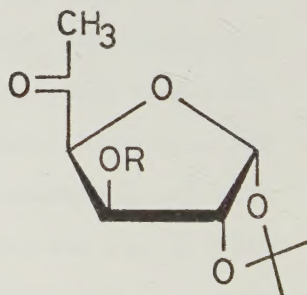
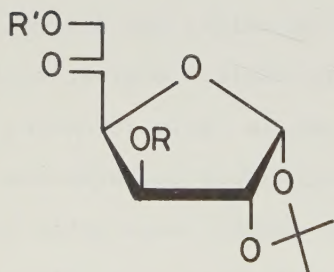
3) $R = CH_2Ph$

($\eta = 50\%$)

4) $R = CPh_3$

($\eta = 85\%$)

il semblerait, à notre connaissance, qu'aucune action d'yli-
des du phosphore sur un composé semblable 6-désoxy, un au-
tre de nos substrats, n'ait été tentée à ce jour.

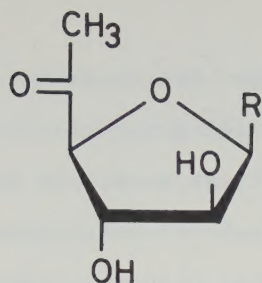


$R' = SO_2-C_6H_4-CH_3$

(tosyle)

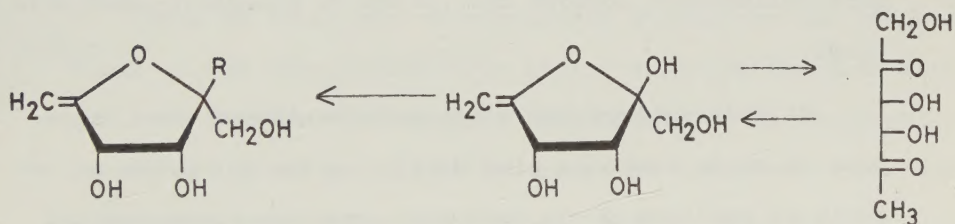
$R = CH_3, CH_2-C_6H_5$

Cette dernière cétone est en soit intéressante car elle pos-
sède une structure proche de celle rencontrée dans la par-
tie glucidique d'un antibiotique naturel comme l'hygromy-
cine A /6/:



R = partie aglycone de l'antibiotique

Ce composé résulte de l'action de Streptomyces hygroscopicus sur le D-glucose. Relevons que le groupement α -méthyle-cétone se retrouve dans un certain nombre d'autres antibiotiques naturels /7/, la décoyinine par exemple, dont le mode d'action se situe au niveau de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques:



R = partie aglycone

Cet antibiotique est également un des produits de la dégradation du D-glucose par une variété de Streptomyces hygroscopicus.

Comme l'on peut trouver des fonctions carbonyles, α -méthyle-carbonyles et éthyléniques dans la partie glucidique des antibiotiques, il est permis de penser qu'aussi bien les deux types de cétone et les alcènes correspondants que leurs dérivés possibles peuvent présenter un intérêt biologique potentiel, une fois fixés sur une aglycone convenable.

Nous n'avons néanmoins pas exploré cet intéressant domaine mais nous sommes limité à l'étude de réactions importantes fournies par ces céto-sucres. Nous avons en effet rencontré à la fois une grande complexité et une grande richesse dans la réactivité de nos sucres carbonylés qui, non seulement sont susceptibles de réagir avec un nombre important de nucléophiles, mais encore offrent des dérivés nombreux et inattendus comme résultat de ces réactions, particulièrement lorsque des ylides du phosphore sont utilisés.

Il faut relever que c'est paradoxalement avec la cétone de prime abord la plus simple, celle qui porte un méthyle en position α du carbonyle, que les réactions ont été les plus complexes, alors que nous attendions une réactivité plus féconde de la part de la cétone porteuse, en position α du carbonyle, d'un tosyloxy-méthyle, groupe susceptible de donner lieu à des phénomènes de participation consécutifs à une attaque sur le carbonyle, ou, du moins, de compliquer par sa proche présence du site visé le comportement du réactif.

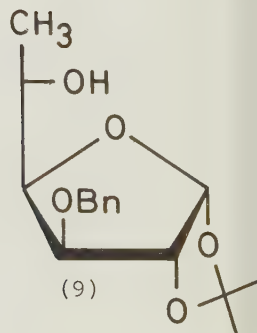
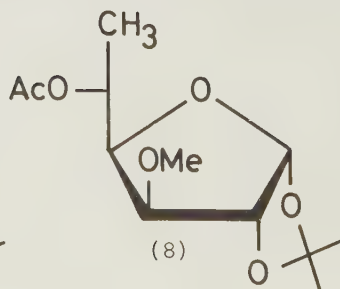
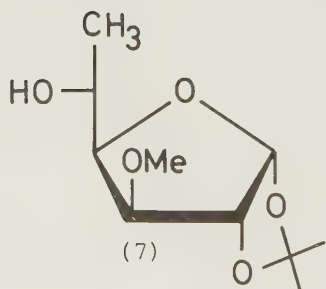
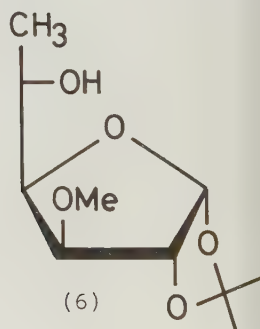
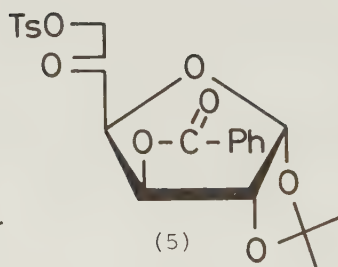
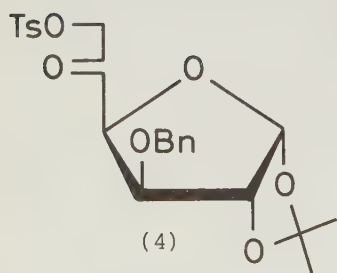
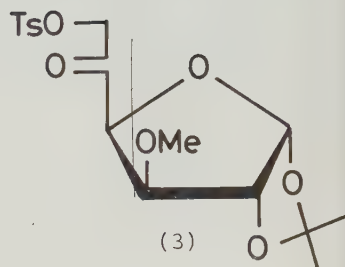
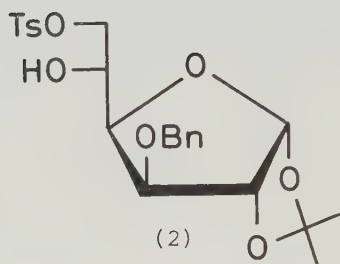
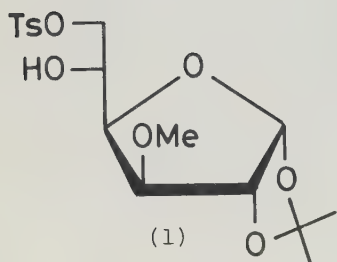
Relevons que ce sont avant tout les nucléophiles du carbone qui ont fait montre d'une réactivité très large et assez variée alors que les autres nucléophiles ont eu un comportement plus classique et sans grande surprise.

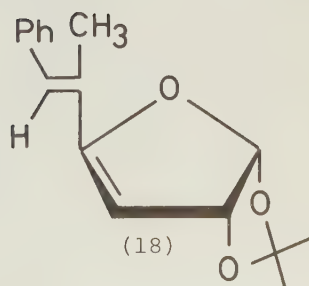
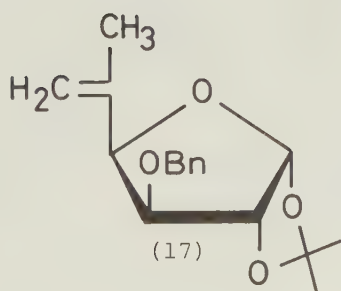
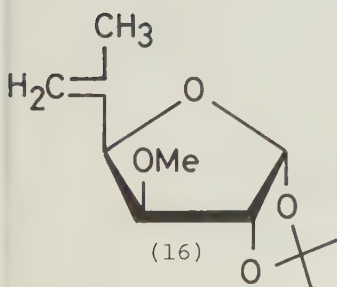
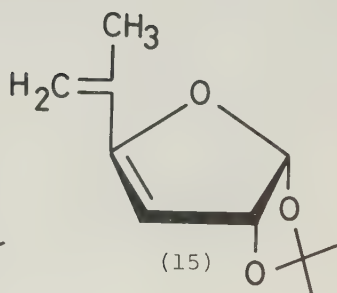
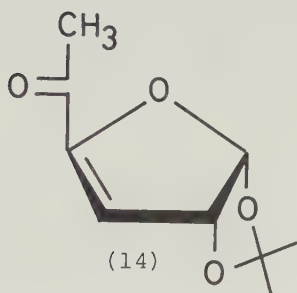
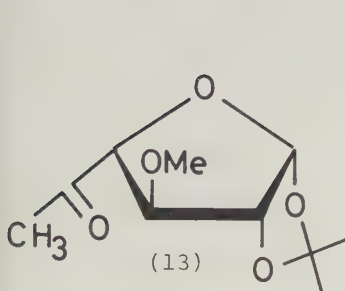
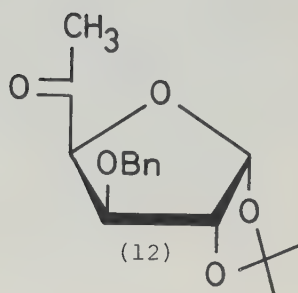
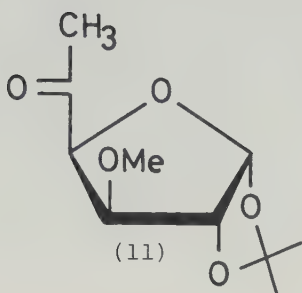
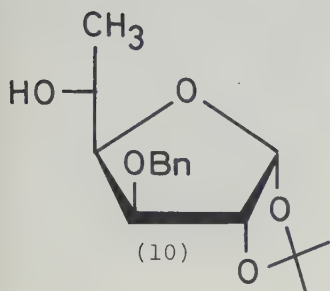
Nous décrirons dans le chapitre deux le mode de préparation de nos céto-sucres et examinerons leurs réactions vis à vis des nucléophiles du carbone. Nous dégagerons ensuite les résultats obtenus au moyen de diverses techniques spectroscopiques, particulièrement ceux relatifs à la détermination de la structure des composés obtenus. Nous tenterons, pour clôturer ce chapitre, d'analyser l'influence de divers paramètres sur la nature et la stéréochimie des produits obtenus lors de la réaction de Wittig et d'établir une hypothèse mécanistique en accord avec les résultats observés.

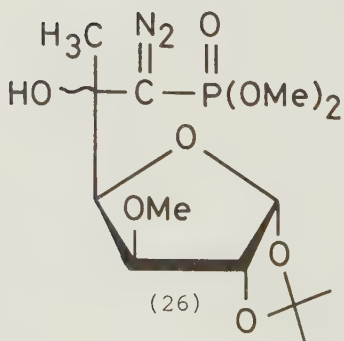
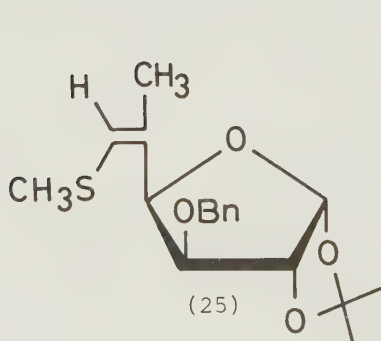
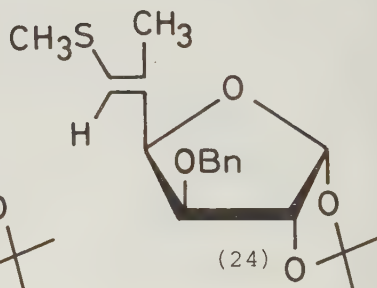
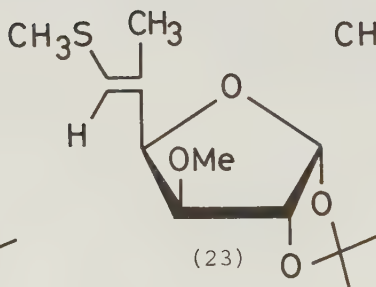
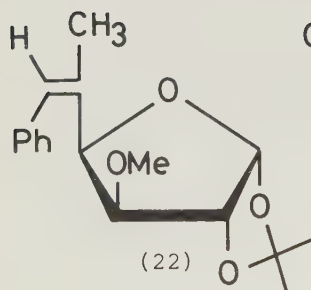
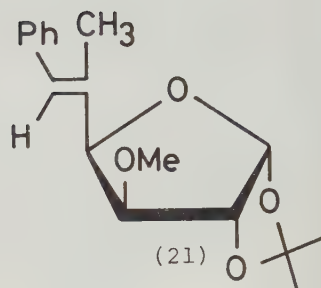
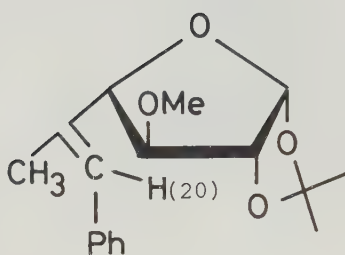
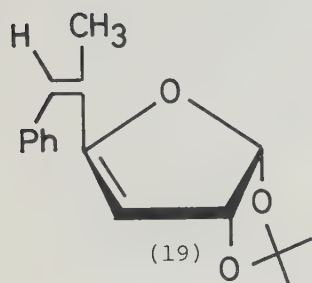
Dans le troisième chapitre, nous étudierons les réactions de nos céto-sucres avec divers nucléophiles dans lesquels le doublet électronique responsable de la nucléophilicité est porté par un hétéro-atome et certaines synthèses effectuées en partant des dérivés obtenus. Nous examinerons enfin les renseignements fournis par la spectroscopie de ces composés.

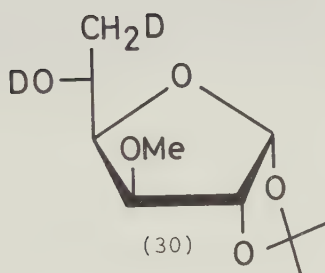
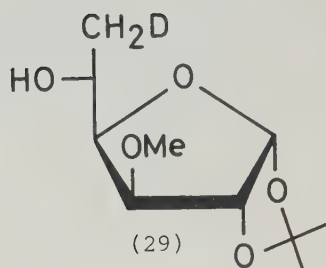
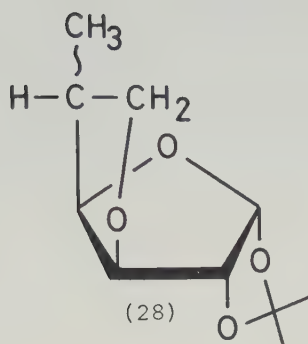
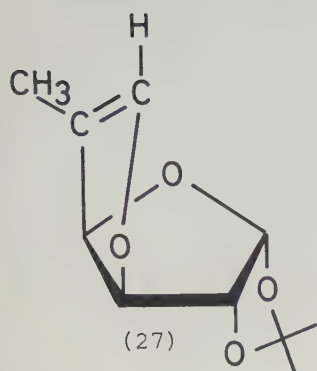
A la fin de chaque chapitre on trouvera la partie expérimentale dans laquelle est décrite la préparation des principaux produits.

PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE II



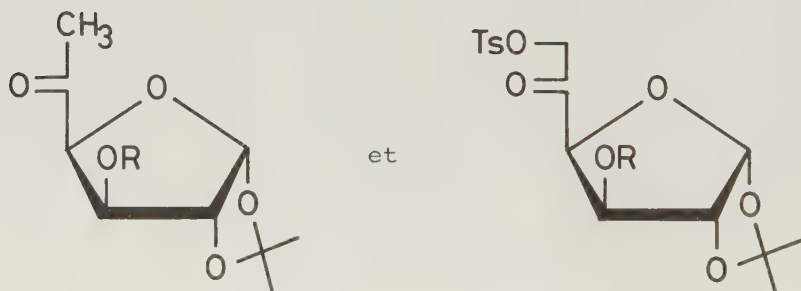






CHAPITRE II

ACTION DES NUCLEOPHILES DU CARBONE SUR:



2.1. Introduction

Les nucléophiles du carbone dont il va être question dans ce chapitre sont exclusivement des ylides du phosphore, plus précisément des représentants des trois classes de ce genre de réactif, dont deux seulement se révéleront intéressantes par le style de réaction mis en jeu.

Les deux catégories de substrat retenues ont en commun la nature du site réactionnel présumé: un carbonyle exocyclique situé en α d'un cycle furannique, ce qui, *a priori*,

présente deux particularités:

-la première rend compte du fait que le carbonyle n'est pas situé dans un cycle; il n'est donc pas sujet à des tensions qui peuvent influencer, d'une manière ou d'une autre, le cours de la réaction à laquelle il est soumis, surtout si celle-ci fait intervenir, à un moment ou à un autre, un changement d'hybridation qui sera plus ou moins favorisé selon la tension existant à l'intérieur de ce cycle. La barrière d'énergie à vaincre est en effet fonction de la taille du cycle. Ainsi, dans le cas des cycloalcanes, la vitesse d'addition du borohydrure de sodium sur le carbonyle passe d'un facteur 260, dans le cas d'un cycle à 4 atomes, à 7, lorsque celui-ci est composé de 5 atomes, et à 0,01 quand il comporte 10 atomes, cas dans lequel ce cyclane devient alors assimilable à un composé carbonylé acyclique /8/.

-la deuxième tient à l'influence des facteurs stériques qui doivent jouer un rôle nettement moins important, puisque dans ce cas la taille des substituants fixés sur le cycle ne doit influencer que dans une faible mesure la capacité d'approche du réactif. Elle ne devrait surtout jouer qu'un léger rôle dans le choix que fera ce réactif de la face par laquelle il attaquera le carbonyle puisque la libre rotation autour de la liaison porteuse de cette fonction est

en principe permise; ce qui n'est pas le cas lorsque le carbonyle est fixé sur un cycle dans lequel il a une configuration rigide.

On peut donc s'attendre à ce que les réactions survenant au niveau d'un carbonyle exocyclique soient d'une grande limpidité au contraire de celles rencontrées lorsque celui-ci appartient à un cycle. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi deux genres de substrat:

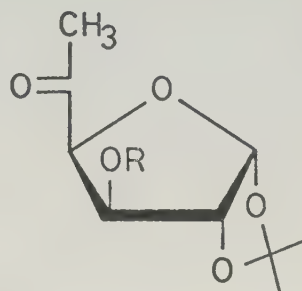
-le premier est extrêmement simple puisqu'il s'agit de l'homologue supérieur d'un aldéhyde dont la réactivité vis à vis des ylides s'est toujours montrée d'une orthodoxie exemplaire puisqu'on obtient uniquement le produit désiré; les quelques problèmes qui peuvent parfois se poser tiennent à l'abondance inattendue d'un des isomères géométriques (voir par exemple: /4/, /9/, /10/).

-le second devrait permettre une réactivité plus complexe, justifiée par la présence en α du carbonyle d'un groupement tosyloxy-méthyle dont les aptitudes à fournir une incitation électrophile à des participations nucléophiles sont bien connues.

Mentionnons encore que les alcènes obtenus au moyen de cette méthode sont situés sur un des carbones terminaux d'un sucre et sont donc d'intéressants précurseurs, non seulement pour l'allongement de la chaîne carbonée qu'ils

permettent, mais aussi pour la possibilité d'assemblage avec d'autres groupements qu'ils peuvent offrir.

2.2. Préparation et réactions de:

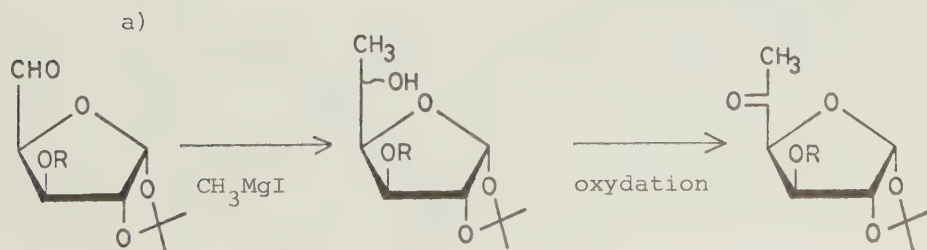


R = Me, Bn

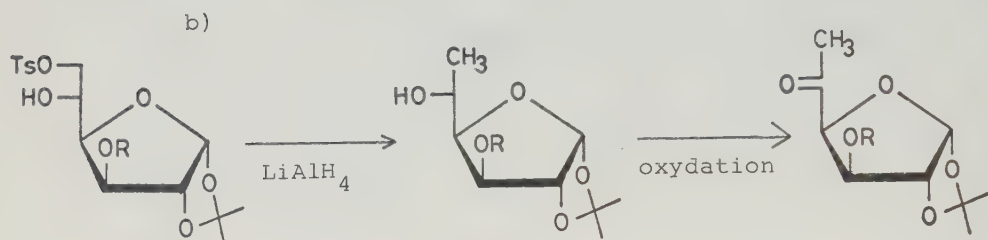
2.2.1. Préparation

Nous avons appliqué deux techniques possibles:

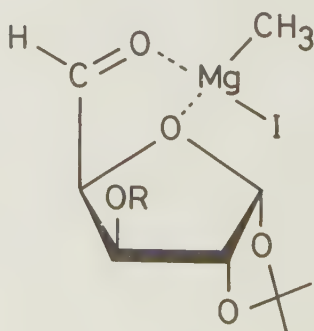
-la première consistant à traiter un aldéhyde par un réactif de Grignard et à oxyder l'alcool secondaire ainsi obtenu selon le schéma suivant:



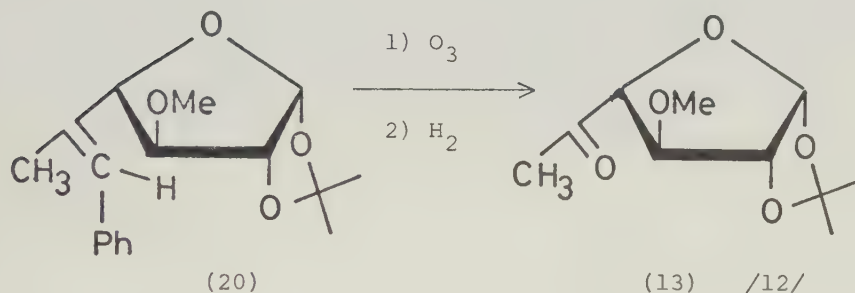
-la seconde se résumant au déplacement d'un groupe tosylate par un hydrure, suivi par une oxydation, comme indiqué ci-dessous:



Par l'emploi de la méthode a) nous obtenons, après la première étape, en principe deux isomères. En effet la création d'un nouveau centre asymétrique sur le carbone 5 permet l'obtention des produits de configuration D-gluco et L-ido, ce dernier étant prépondérant dans le mélange. Wolfrom et Hanessian /11/ ont donné une explication de ce phénomène en postulant la formation d'un précurseur présentant un cycle plan à cinq atomes dans lequel le réactif de Grignard serait lié aux paires libres des atomes d'oxygène:



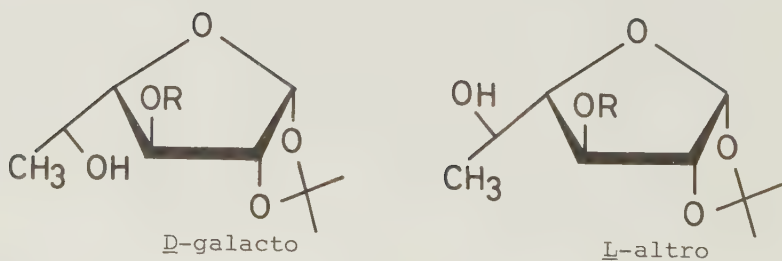
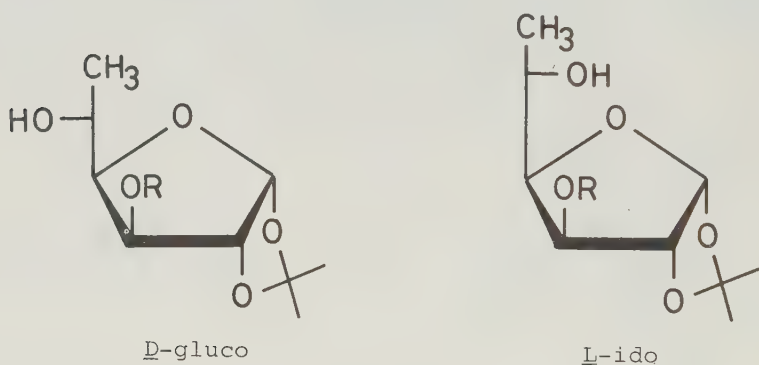
L'oxydation de ce mélange devrait donner un seul produit puisque par ce traitement l'asymétrie du carbone 5 disparaît. Mais lors de l'isolement des cétones (11) et (12), nous constatons la présence dans les deux cas d'une impureté dont la structure est très proche de celle du produit principal. Par ailleurs, lors de l'ozonolyse du composé (20), nous obtenons un produit de nature identique à l'impureté accompagnant la cétone (11):



Tout laisse donc présumer que la préparation des deux céto-sucres (11) et (12) est accompagnée de la formation de leur épimère en C-4. Le problème se résume maintenant à déterminer à quel stade se forment ces isomères:

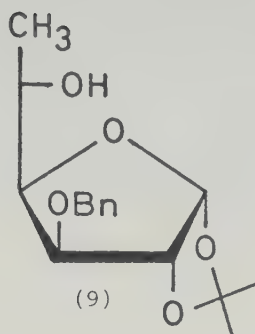
l'oxydation des produits (7) et (10) purs effectuée dans des conditions rigoureusement identiques à celle des composés (6) et (9) amène la formation des produits (11) et (12) purs. On peut alors penser que la cause de l'apparition de ces impuretés épimériques est à rechercher dans le stade précédant l'oxydation.

On pourrait donc postuler la formation de quatre diastéréoisomères de configuration: D-gluco, L-ido, D-galacto et L-altro, résultant de l'action du réactif de Grignard dont les propriétés basiques pourraient être cause de l'èpimérisation en C-4 par création d'un carbanion intermédiaire provenant de l'arrachement du proton H-4:



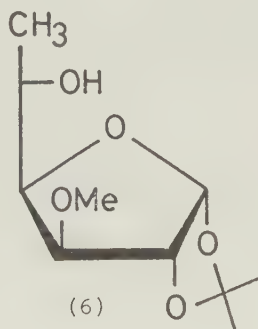
Le choix de la technique b) s'est donc imposé puisque cette méthode permet d'obtenir des produits purs.

2.2.1.1. Préparation de:



L'action de l'iodure de méthylmagnésium sur l'O-benzyl-3-O-isopropylidène-1,2-α-D-xyllo-pentodialdo-1,4-furanose /13/ a déjà été décrite par Wolfrom et Hanessian /11/.

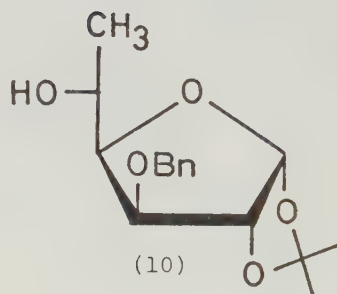
2.2.1.2. Préparation de:



Nous avons appliqué la même méthode que celle utilisée pour l'obtention de (9). Les détails sont décrits dans la partie expérimentale. Le rendement atteint, (80%), est

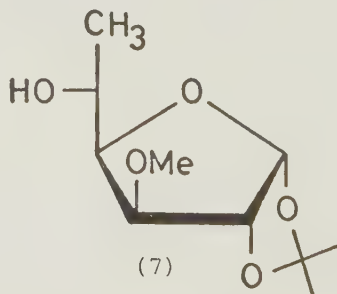
supérieur à celui obtenu (environ 60%) lors de la synthèse du composé (9).

2.2.1.3. Préparation de:



L'action de l'hydruure de lithium-aluminium sur le produit (2) a été décrite par Inokawa et collaborateurs /14/ et donne avec un bon rendement le produit attendu.

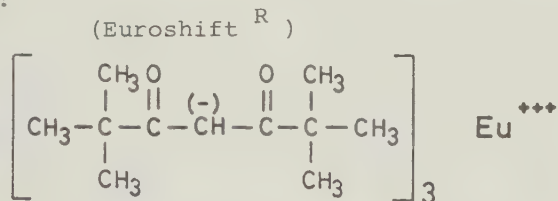
2.2.1.4. Préparation de:



Nous utilisons la même méthode de préparation que celle conduisant au composé (10). La description des opérations se trouve dans la partie expérimentale. Ce produit, cité sans être décrit dans deux publications de Dzhe-milev et Tolstikov /15/, /16/, avait été partiellement caractérisé par Vischer /17/.

Le spectre rmn de ce composé est difficilement interprétable et l'attribution des protons H-3, H-4 et H-5 ainsi, bien sûr, que le calcul de leurs constantes de couplage respectives sont rendus impossibles par le fait que les déplacements chimiques de ces protons sont très proches.

Nous avons tenté de contourner ces difficultés en mettant en présence de ce composé du tris-dipivaloyl méthano-europium:



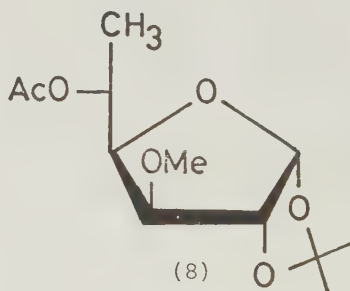
La nature du complexe ainsi obtenu n'est pas exactement établie; il semble probable que l'euporium se fixe sur les atomes possédant des doublets électroniques libres et, en ce qui concerne l'oxygène, de préférence sur un hydroxyle, ce qui est favorable dans notre cas.

Le moment magnétique électronique important que possède l'euporium et qui est dû à son appartenance aux métaux de transition (électrons non appariés des sous-couches incomplètes), va modifier le champ magnétique appliqué qui

est perçu par les protons proches et déplacer ainsi leurs signaux.

Comme il s'agit d'une interaction à travers l'espace, on peut supposer que le proton H-5 devrait se détacher assez nettement de H-4 et ce dernier, dans une plus faible mesure, de H-3. Ceci est confirmé par nos observations mais cet artifice ne nous permet que de déterminer la constante $J_{4,5}$ car H-3 et H-4 ne sont que peu affectés et ne se détachent pas suffisamment l'un de l'autre.

2.2.1.5. Préparation de:

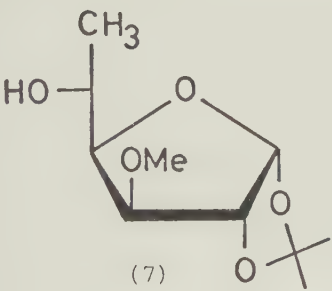
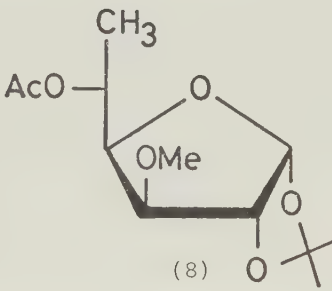


Nous avons alors synthétisé l'analogue acétylé du composé précédent en appliquant une technique classique d'acétylation (anhydride acétique et pyridine) dont les détails figurent dans la partie expérimentale.

Il devrait en résulter une plus grande différence entre les déplacements chimiques des trois protons H-3, H-4 et H-5 du produit précédent.

Le proton H-5 devrait être, de par sa proximité du groupe acétyle, plus déblindé que dans l'analogue hydroxylé et le proton H-4 devrait subir le même sort par interaction à travers l'espace avec le carbonyle.

Tout laisse supposer que cette transformation chimique n'affecte que de manière négligeable les constantes de couplage entre les différents protons et c'est effectivement ce que nous avons constaté en comparant leurs valeurs dans le composé acétylé avec celles connues du produit hydroxylé:

	 (7)	 (8)
$J_{1,2}$	4,0 Hz	3,9 Hz
$J_{2,3}$	0,0 Hz	0,0 Hz
$J_{3,4}$	inconnu	3,8 Hz
$J_{4,5}$	6,0 Hz ?	8,0 Hz
$J_{5,6}$	6,0 Hz	6,0 Hz

La conformation du cycle oxolanne n'est pratiquement pas affectée par la transformation qui concerne un site exocyclique comme l'indiquent les valeurs respectives de $J_{1,2}$; on peut donc attribuer pour la constante $J_{3,4}$ inconnue la valeur obtenue.

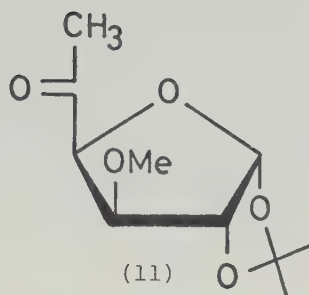
La seule différence notable concerne $J_{4,5}$; ceci amène trois remarques:

-rappelons d'abord que dans le cas du produit (7), cette constante n'a pu être déterminée qu'après la formation du complexe avec l'euporium; rien n'indique alors que la conformation de la molécule à l'état de complexe soit identique à celle du composé libre.

-il est assez probable que la conformation résultant de la rotation autour de la liaison 4 - 5 est différente selon qu'un proton ou un groupement encombrant, susceptible d'interactions avec les substituants du cycle, est fixé sur l'oxygène porté par le carbone 5; la valeur de l'angle dièdre entre H-4 et H-5 en sera affectée d'autant.

-bien que le signal correspondant à H-5 de (7) présente une multiplicité de premier ordre, on ne peut exclure un effet d'ordre supérieur sur la valeur estimée de $J_{4,5}$.

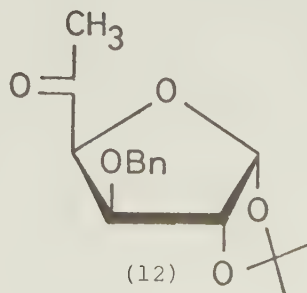
2.2.1.6. Préparation de:



L'oxydation effectuée au moyen de tétr oxyde de ruthénium sur le produit (7) donne d'excellents résultats. Une distillation simple permet d'obtenir des cristaux de grande pureté. La préparation est décrite dans la partie expérimentale.

Ce produit a déjà fait l'objet d'une description partielle /15/, /16/.

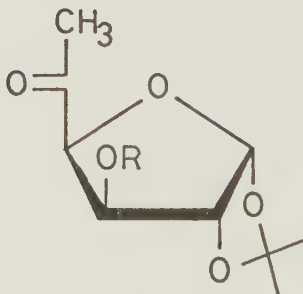
2.2.1.7. Préparation de:



La technique utilisée par Wolfrom /18/ (trioxyde de chrome) pour l'obtention de ce composé nécessite un temps relativement long et surtout n'amène qu'une réaction incomplète: il faut répéter encore deux fois le procédé pour mener l'oxydation à son terme. L'utilisation du tétraoxyde de ruthénium n'est, elle non plus, pas possible dans ce cas car elle amène, comme nous le verrons plus loin, une oxydation parallèle du groupe méthylène du benzyle.

C'est la raison pour laquelle nous avons adopté la technique de Pfitzner et Moffatt /19/ adaptée par Horton /20/ à la chimie des sucres. La description de la préparation se trouve dans la partie expérimentale.

2.2.2. Réactions de:



(11) R = Me

(12) R = Bn

2.2.2.1. Généralités sur la réaction de Wittig

Cette technique est assez récente puisque l'obtention par Wittig lui-même du premier alcène /21/ résultant de l'action d'un ylides du phosphore sur une cétone remonte à une vingtaine d'années.

Wittig avait d'ailleurs, quatre ans auparavant, isolé un intermédiaire de cette réaction: une bétaine /22/, formée par l'addition simple d'un ylides sur un carbonyle.

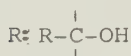
Cette méthode est intéressante car elle permet de créer d'une manière relativement aisée une nouvelle liaison carbone - carbone à partir d'un site réactif très courant et d'accès facile: le carbonyle. D'autres avantages sont à mentionner:

-dans la très grande majorité des cas seul le carbonyle réagit; les autres fonctions, même délicates, n'étant pas touchées.

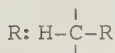
-elle permet, en chimie des sucres par exemple, la synthèse de composés difficiles à obtenir par d'autres méthodes: les sucres ramifiés.

Rappelons qu'on distingue trois sortes de sucres ramifiés /23/ (le type non ramifié est de forme $\text{H}-\overset{\textstyle |}{\underset{\textstyle |}{\text{C}}}-\text{OH}$):

-le type A, où l'hydrogène est remplacé par un groupe



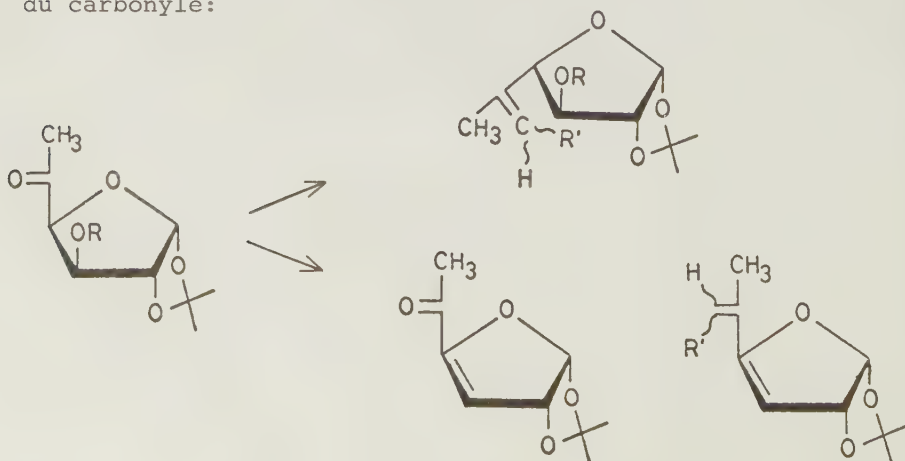
-le type B, où l'hydroxyle est remplacé par un groupe



-le type C où l'hydrogène et l'hydroxyle sont remplacés par des groupes R et R': $R-\overset{\overset{|}{\text{O}}}{\underset{\underset{|}{\text{O}}}{\text{C}}}-R'$

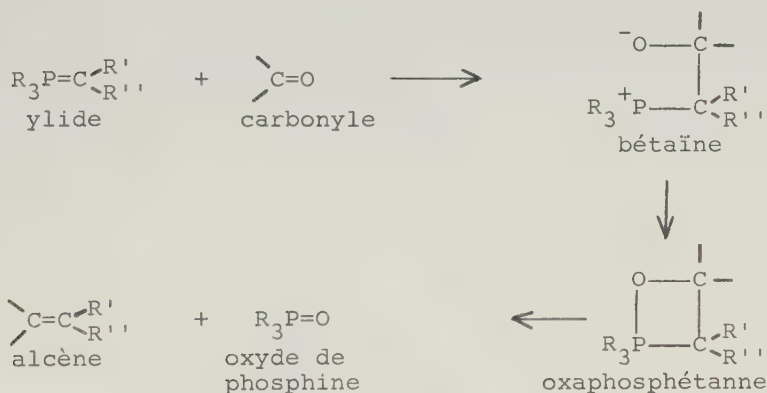
Les sucres du type A sont facilement formés par l'action d'un réactif de Grignard sur la cétone obtenue par oxydation de l'hydroxyle. Par contre, la synthèse de sucres du type B et C est très difficile par les moyens habituels; l'emploi d'un réactif de Wittig permet l'obtention d'un alcène qui, soumis à l'hydrogénation, fournit un sucre du type B. Une ramification du type C est, elle, obtenue par l'action d'un nucléophile carboné sur un dérivé cyanovinyldénique /1/, par exemple.

Malgré sa grande spécificité, la réaction de Wittig est très capricieuse: de minimes changements des conditions expérimentales peuvent amener de grandes variations dans les rendements, la répartition des différents isomères possibles et certaines réactions parasites accompagnant ou non l'alkyldénation telles l'inversion de configuration et l'élimination au niveau du carbone voisin du carbonyle:



Si le mécanisme de la réaction de Wittig est assez bien connu dans les grandes lignes, le profil énergétique qui lui est lié est source de plusieurs interprétations parfois contradictoires.

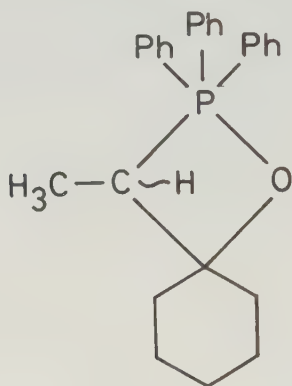
En fait, rien n'est vraiment établi dans la compréhension du mécanisme intime de cette réaction; il existe de nombreuses explications des différents phénomènes observés et seul le fait qu'elle s'effectue par l'intermédiaire d'une bétaine était vraiment acquis:



jusqu'à ce que Vedejs /24/ parvienne à mettre en évidence par la rmn de ^{31}P un intermédiaire qui pourrait être l'oxaphosphétanne.

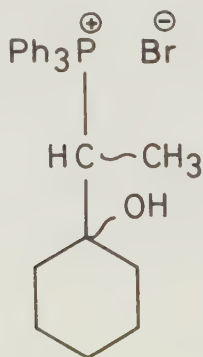
En effet, l'étude au moyen de cette technique de la réaction à basse température (-70°C) entre l'éthylidène-triphénylphosphorane et la cyclohexanone permet d'observer à 66,5 ppm (par rapport à l'acide phosphorique 98%) un signal qui n'est dû ni à la bétaine, ni à l'ylide, ni

à l'oxyde de triphénylphosphine car les signaux correspondant à ces composés apparaissent à des valeurs de champ différentes. Par suppression sélective des couplages avec les protons des phényles, on obtient un doublet de quadruplet, ce qui est en accord avec la structure de l'oxaphosphétanne:



De plus:

-l'addition d'acide acétique provoque la formation d'un précipité dont la structure est la suivante:

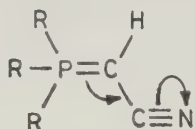


-l'élévation de la température à -15°C fait apparaître un nouveau signal dont la croissance s'effectue aux dépens de l'autre et qui est dû à la formation d'oxyde de triphénylphosphine.

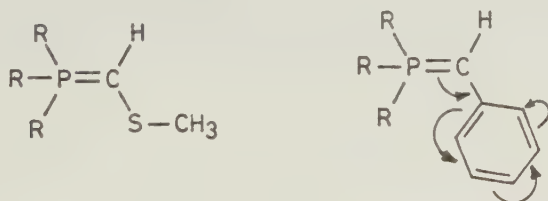
Ces deux observations renforcent la présomption selon laquelle le composé observé est bien un oxaphosphétanne.

Les mécanismes d'action mis en jeu au cours de la réaction de Wittig semblent être différents selon que des ylides stabilisés ou non sont utilisés. Rappelons qu'on distingue trois sortes d'ylides:

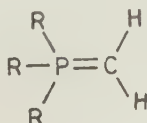
-les ylides stabilisés, dans lesquels la charge portée par le carbanion est délocalisée par la présence d'un groupement fortement électroattracteur situé sur le carbone voisin et avec lequel une résonance est possible:



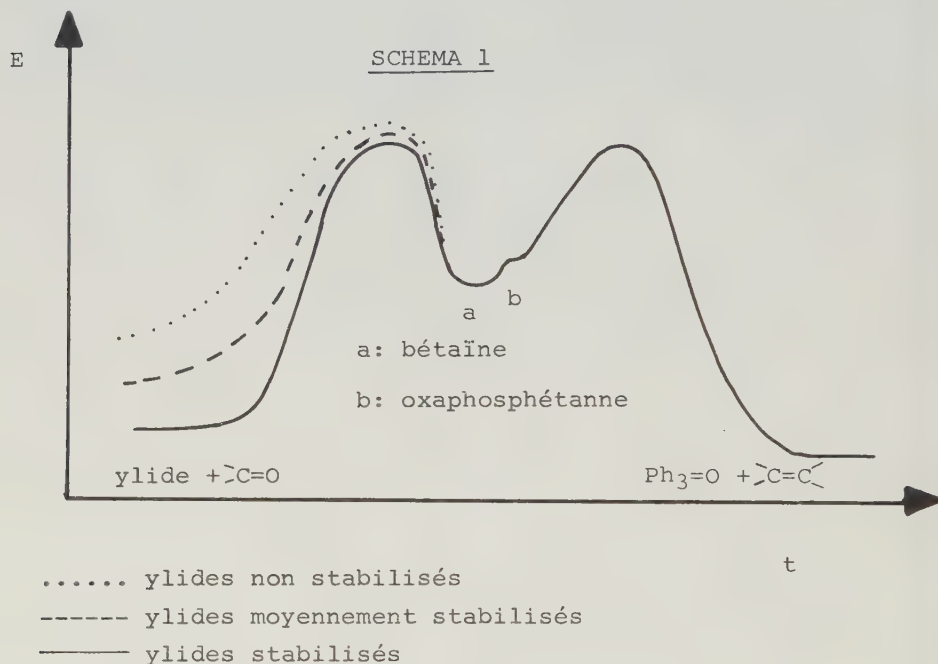
-les ylides moyennement stabilisés, dans lesquels seule existe une possibilité de résonance ou dans lesquels un hétéroatome possédant des orbitales d permet un certain recouvrement:



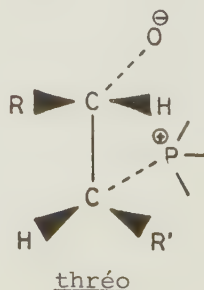
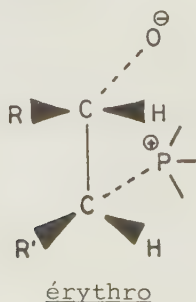
-les ylides non stabilisés, dans lesquels aucune de ces possibilités de stabilisation n'existe:



On peut attribuer à la réaction de chacune de ces formes avec un groupement carbonyle un diagramme d'énergie différent:



La répartition de l'isomérie cis - trans au niveau des alcènes obtenus a été étudiée par Schlosser /25/. Elle va dépendre, entre autres facteurs, du choix de l'ylide. Ce dernier va pouvoir former deux bétaines de configuration érythro et thréo:



qui, lors de la décomposition en alcène et oxyde de phosphore, donneront respectivement des oléfines cis et trans.

Examinons le cas des ylides stabilisés; comme aussi bien la bétaine thréo que l'isomère trans sont les formes les plus stables dans lesquelles les groupements encombrants sont le plus éloignés les uns des autres, on peut s'attendre à ce qu'un contrôle thermodynamique de la réaction amène avec sélectivité la formation de l'isomère trans. Mais la bétaine érythro se décomposant plus vite que son diastéréoisomère thréo, un contrôle cinétique de la réaction favorisera la formation de l'isomère cis.

La tendance à la formation de la bétaine thréo est encore renforcée si des groupements alkyles sont fixés sur le phosphore à la place des phényles; en effet la stabilisation de la bétaine ainsi obtenue permet une meilleure équilibration thréo - érythro puisque la barrière d'énergie à surmonter pour arriver aux produits est d'autant plus élevée. Par contre, si la seconde barrière d'énergie peut être réduite par rapport à la première, ce qui semble être le cas si la réaction s'effectue en milieu polaire ou en présence de sels de lithium, la proportion d'isomère cis est notablement augmentée.

On peut s'attendre à un comportement assez semblable avec les ylides moyennement stabilisés. La différence entre les niveaux d'énergie de l'ylide et de la bétaine (cf. schéma 1) sera moins marquée et on peut donc prévoir une moins grande réversibilité lors de la formation de la bétaine in-

termédiaire, ce qui amènera, à conditions égales, une plus grande proportion d'isomère cis que lors de l'emploi d'ylides stabilisés.

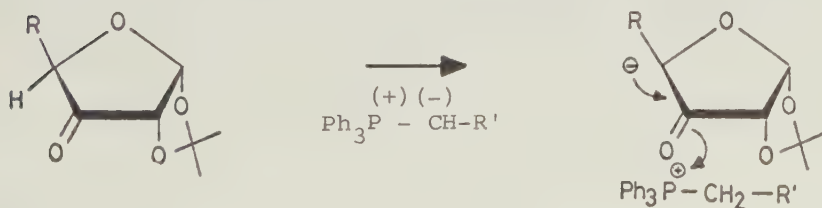
L'addition de l'ylide sur un carbonyle et la formation de la bétaine résultante est, dans le cas des ylides non stabilisés, un phénomène irréversible, ce qui se traduit par l'obtention d'alcènes dans lesquels la forme cis est prépondérante. La réaction est alors cinétiquement contrôlée. Dans ce cas, la présence de sels de lithium stabilise la bétaine, ainsi que l'ylide d'ailleurs, tout en n'affectant que d'une manière négligeable la barrière énergétique à vaincre pour arriver aux produits. Ceci peut, dans une certaine mesure, permettre la réversion des bétaines et augmenter la proportion de l'isomère trans. Cette explication est insuffisante pour rendre compte de certains résultats obtenus. Il faut envisager l'hypothèse d'une interconversion directe des bétaines survenant dans certaines conditions par métallation consécutive à l'arrachement du proton situé en α du phosphore, ce qui créerait un centre d'inversion.

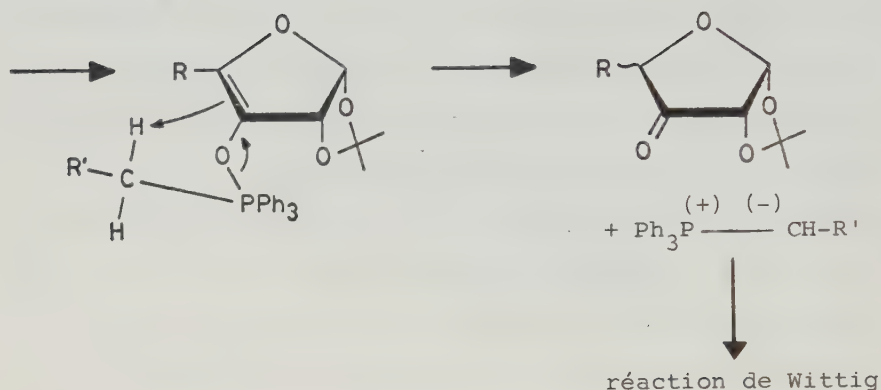
Nous allons maintenant tenter d'analyser les facteurs qui jouent un rôle dans les mécanismes d'inversion et d'élimination.

Notons tout d'abord que ces deux phénomènes doivent se dérouler selon un protocole similaire puisque l'arrachement du proton situé en α du carbonyle doit, dans les deux cas, être le point de départ de la réaction. Il semble logique de dire que cet arrachement ne peut avoir lieu que dans un

milieu suffisamment basique et que si un groupement électroattracteur, tel le carbonyle, est fixé en α de ce proton. On peut donc s'attendre à ce que l'emploi d'ylides stabilisés n'amène ni inversion ni élimination. Bourgeois /1/ a effectivement constaté que l'inversion ne se produisait ni avec ce genre d'ylides ni, ce qui semble moins évident, avec des ylides non stabilisés. Il apparaît que seuls les réactifs moyennement stabilisés sont susceptibles de provoquer ce genre de réaction. Ceci correspond en partie à nos observations puisque le seul produit inversé que nous avons obtenu résultait de l'utilisation de l'ylide benzylidène-tri-phénylphosphorane /25'/

Bourgeois explique ce phénomène en prouvant d'abord, par des expériences mettant en jeu des espèces deutériées, que l'arrachement et la refixation du proton situé en α du carbonyle sur le carbone portant la chaîne latérale du cycle résultent d'un mécanisme ne faisant pas intervenir le solvant. C'est un échange de proton entre la molécule de sucre et l'ylide qui est peut-être fixé au niveau du carbonyle:





Ce mécanisme montre qu'il est nécessaire:

- 1) que l'ylide soit une base suffisamment forte pour arracher le proton concerné
- 2) que son acide conjugué soit suffisamment fort pour redonner le proton.

Ceci explique que les ylides moyennement stabilisés sont les plus aptes à donner ce type de réaction puisqu'ils répondent à ces deux conditions.

D'autres expériences de Bourgeois excluent aussi bien l'épimérisation anté-réactionnelle de la cétone de départ que l'équilibration post-réactionnelle des alcènes obtenus.

Signalons encore que Chalet /2/ a mis en évidence des épimérisations consécutives aussi bien à l'action d'ylides stabilisés que non stabilisés. Il a également noté le rôle important que joue dans ce phénomène la présence d'acide benzoïque employé comme catalyseur lors de réactions avec des

ylides stabilisés.

Tout ceci montre bien qu'il n'existe encore aucune théorie générale rendant compte de tous les phénomènes observés lors d'une réaction de Wittig.

Pour notre part, nous avons mis en évidence de nombreuses réactions d'élimination aussi bien lors de l'emploi d'ylides moyennement stabilisés que lors de réactions en présence d'ylides non stabilisés. Ceci est compatible avec les hypothèses énoncées plus haut mais est beaucoup moins évident si l'on tient compte d'autres facteurs et, en premier lieu, du rôle joué par la polarité du solvant, puisque nous obtenons des produits éliminés aussi bien en milieu polaire qu'apolaire et en présence ou en l'absence du cation Li^+ .

Ceci tendrait à montrer que les éliminations et les inversions qui peuvent se produire lors des réactions avec des ylides du phosphore ne sont pas aussi apparentées qu'elles le laissaient supposer et que des règles différentes les régissent en partie ou totalement.

Comme autres paramètres influençant notablement l'inversion, Bourgeois retient:

- le solvant, sa polarité favorise l'épimérisation
- le cation Li^+ , sa présence diminue fortement le taux d'inversion.

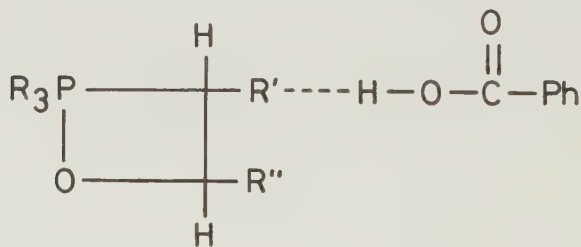
Il est tentant, à la lumière de ce qui précède, de mettre en parallèle les effets de ces deux facteurs sur le taux d'épimérisation et sur le rapport cis / trans des alcènes

obtenus:

- ce qui tend à favoriser un contrôle thermodynamique tend aussi à empêcher l'inversion
- un milieu permettant un contrôle cinétique de la réaction aide à l'obtention de produits inversés.

Signalons encore qu'une catalyse par l'acide benzoïque est possible lors de l'utilisation d'ylides stabilisés: le groupement carboxylique est particulièrement apte à former des liaisons hydrogène; on peut donc penser que son action va surtout stabiliser la bétaine et par là ralentir la vitesse globale de la réaction.

Pour expliquer l'accroissement de rapidité observé lors de l'utilisation de ce composé, Schlosser /25/ pense qu'une interaction a lieu au niveau de l'oxaphosphétanne:



ce qui tend à augmenter la charge positive située sur le carbone portant le groupement R' et ainsi à faciliter la décomposition de cet intermédiaire en alcène et oxyde de phosphine.

Pour Fliszar /26/, /27/ qui pense que la formation de la

bétaïne est le stade lent de la réaction, la catalyse se manifeste par l'établissement de liaisons hydrogène au niveau du carbonyle du substrat, ce qui va favoriser l'attaque de l'ylide et ainsi l'obtention de la bêtaïne.

Au vu de ce qui précède, on peut dégager les conditions qui devraient permettre d'orienter les réactions vers les résultats désirés.

Nous avons retenu deux méthodes qui se distinguent l'une de l'autre par les solvants et la base utilisés.

2.2.2.2. Méthode A

L'ylide est préparé dans un premier temps par l'action de l'hydrure de sodium sur le DMSO, ce qui amène la formation du dimsilate de sodium. C'est ce composé qui servira de base et attaquera le sel précurseur de l'ylide permettant ainsi la formation du réactif désiré.

Toutes les réactions s'effectuent dans le DMSO. On est donc en présence d'un solvant polaire aprotique dans lequel se trouvent dissous l'ylide, l'halogénure de sodium et le sel d'ylide en excès. Ce milieu réactionnel est alors apte, au vu de ce qui précède, à permettre des réactions secondaires telles l'inversion et l'élimination.

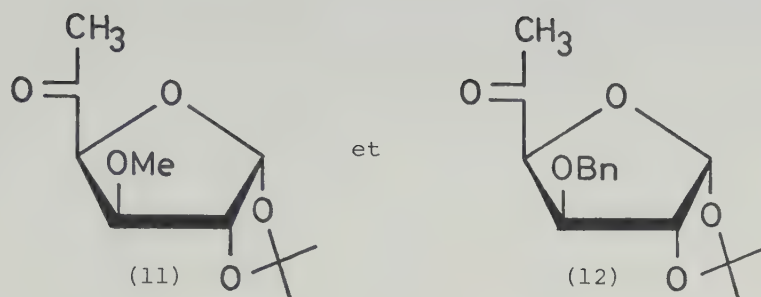
2.2.2.3. Méthode B

On attaque le sel d'ylide en suspension dans le benzène par du butyllithium, ce qui amène la formation et la solubilisation de l'ylide. Le milieu n'en est pas pour autant homogène car, d'une part, il y a toujours un léger excès de sel de phosphonium pas ou peu soluble dans le benzène et, d'autre part, l'halogénure de lithium formé n'est, lui non plus, pas facilement solubilisé dans ce solvant mais suffisamment, semble-t-il, pour créer les effets attendus par sa présence, effets renforcés par la nature du solvant, apolaire et aprotique.

Nous avons là les conditions idéales qui devraient favoriser au mieux la réaction de Wittig proprement dite en limitant au maximum la formation de produits secondaires.

2.2.2.4. Réactions

Nous avons effectué une série d'essais systématiques une fois dégagées les premières tendances réactionnelles et les influences de chacun des paramètres guidant la réaction. Nous avons utilisés deux substrats:

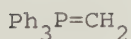


sur lesquels nous avons fait réagir deux catégories d'ylides:

-deux représentants des modérément stabilisés:

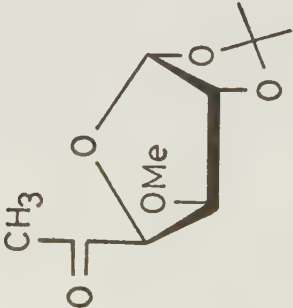
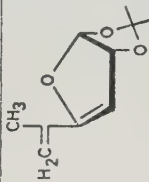
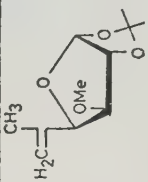
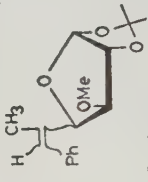
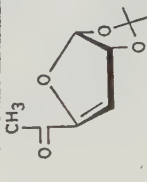
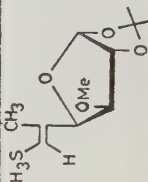


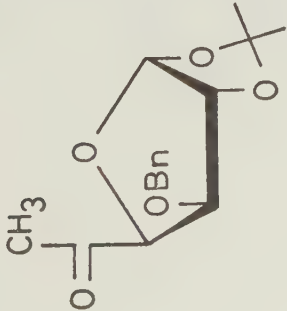
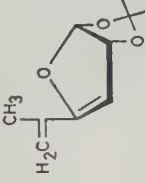
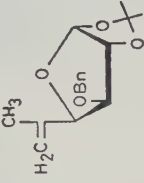
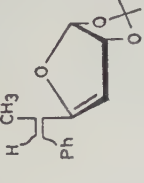
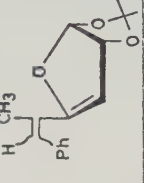
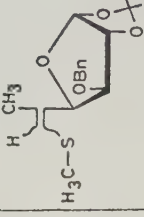
-un non stabilisé:



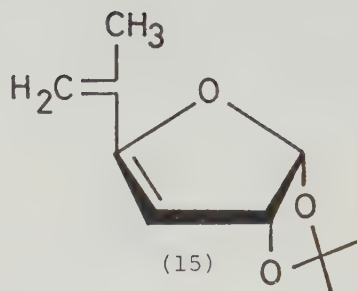
en leur appliquant les conditions présentées par les méthodes A et B.

En fait, nous avons également soumis ces deux substrats à l'action d'ylides stabilisés mais, comme nous le verrons plus en détail, aucune réaction n'a été observée.

Sucre de départ	Ylide	Base, solvant	Produit principal	Commentaires voir:
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$	NaH - DMSO		2.2.2.4.1.
		BuLi - C_6H_6		2.2.2.4.2.
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHC}_6\text{H}_5$	NaH - DMSO		2.2.2.4.3.
		BuLi - C_6H_6		2.2.2.4.4.
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHSCH}_3$	NaH - DMSO	décomposition	2.2.2.4.5.
		BuLi - C_6H_6		2.2.2.4.6.

Sucre de départ	Ylide	Base, solvant	Produit principal	Commentaires voir:
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$	NaH - DMSO		2.2.2.4.7.
		BuLi - C_6H_6		2.2.2.4.8.
		NaH - DMSO		2.2.2.4.9.
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHC}_6\text{H}_5$	BuLi - C_6H_6		2.2.2.4.10.
		NaH - DMSO	pas de réaction	2.2.2.4.11.
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHSCH}_3$	BuLi - C_6H_6		2.2.2.4.12.

2.2.2.4.1. Obtention de:

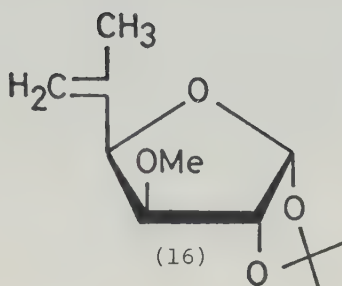


L'apparition de ce produit est conforme aux prévisions puisque l'emploi du DMSO et de l'hydrure de sodium crée des conditions telles que l'élimination est grandement favorisée.

Il est à relever que les caractéristiques du milieu réactionnel offertes par la méthode A sont assez sévères à l'égard des sucres, corps relativement fragiles. Ceci rend compte des rendements assez faibles obtenus lors des réactions de ce type.

Toutefois, la préparation de ce composé s'effectue de manière assez univoque et contrairement aux autres synthèses n'apporte véritablement qu'un seul produit à l'arrivée. Le rendement de la réaction peut parfois atteindre 60%.

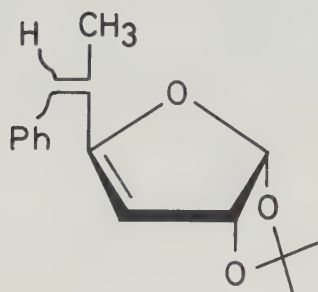
2.2.2.4.2. Obtention de:



Comme le laisse prévoir l'emploi du benzène et du butyllithium, la méthode B apporte préférentiellement le produit attendu ainsi qu'une notable proportion de produit ayant subi l'élimination en plus de l'alkylidénation.

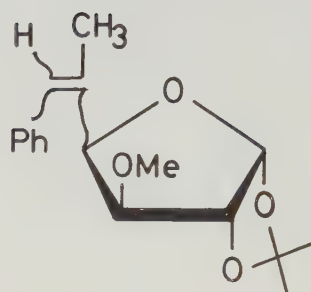
Si la réaction conduite selon la méthode B est nettement plus propre que celle effectuée selon le protocole A, les rendements offerts ne sont pas meilleurs pour autant. On peut même dire que la méthode A est plus spécifique que la B puisque la quantité de produit non éliminé est absolument négligeable dans le premier cas alors que l'élimination se produit de manière assez nette dans le second.

2.2.2.4.3. Obtention de:



(18) (19)

et

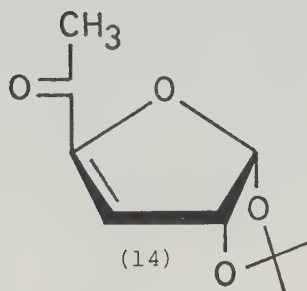


(20) (21) (22)

La spécificité de la méthode A relevée dans le paragraphe précédent devient beaucoup moins prononcée lors de l'emploi de cet ylide moyennement stabilisé puisque l'on obtient une quantité appréciable de produit non éliminé.

Les conditions favorisent non seulement l'élimination mais également l'inversion puisque le troisième type de composé obtenu est un dérivé de configuration L-arabino dont un seul isomère géométrique, l'isomère E, est présent, contrairement aux autres produits de cette réaction qui sont chacun représentés, dans des proportions variables, par leurs formes Z et E. Cette dernière est prépondérante dans tous les composés obtenus, ce qui peut s'expliquer par la meilleure stabilité offerte, car seule cette configuration permet une libre rotation autour de la liaison 4 - 5; c'est ce qui ressort de l'examen de modèles moléculaires.

2.2.2.4.4. Obtention de:



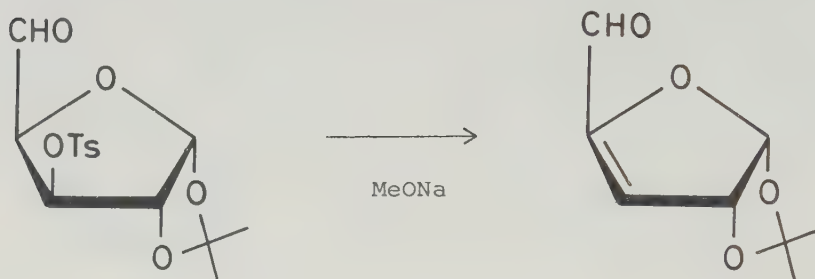
Le résultat de cet essai renforce la constatation faite au paragraphe précédent, selon laquelle la spécificité réactionnelle découlant des conditions mises en jeu n'est plus vérifiée lorsque cet ylides (moyennement stabilisé) est utilisé.

Signalons aussi que l'énone synthétisée n'a aucun lien de parenté avec les composés habituellement obtenus lors de réactions de Wittig.

Il semble que, dans ce cas, le caractère nucléophile de l'ylide moyennement stabilisé soit nettement supplanté par sa capacité d'agir également comme base.

C'est la raison pour laquelle, au regard du faible rendement et de la difficulté de séparation rencontrés dans les conditions de cette réaction, nous avons préféré adopter, après modification, la technique de Brown /28/ décrite pour la préparation du désoxy-3- O-isopropylidène-1,2- α -D-glycéro-penténo-3-dialdo-1,4-furannose à partir de 1O-isopropylidène-1,2- O-tosyl-3- α -D-xylo-pentodialdo-

1,4-furannose selon le schéma suivant:



Cette préparation s'effectue avec un rendement de 23% /28/ et n'apporte qu'un produit partiellement pur.

Pour notre part, nous partons de la cétone (11) et obtenons le composé désiré avec un rendement de 33% après purification. Les détails de la préparation se trouvent dans la partie expérimentale.

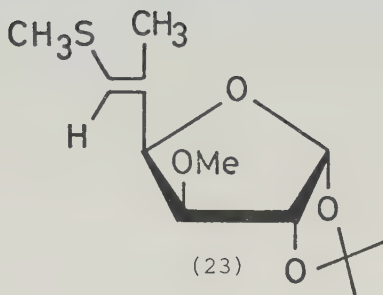
2.2.2.4.5. Réaction avec $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{SCH}_3$ (NaH, DMSO)

Nous avons là l'unique exemple d'une réaction où nous n'obtenons que des produits de décomposition, dont le principal composant est un dérivé cristallin très volatil et à forte odeur soufrée.

Il faut relever que les conditions réactionnelles imposées au sucre ne sont pas plus rigoureuses que dans les autres cas. Les raisons de cette réactivité particulière doivent donc certainement tenir à la nature de

l'ylide employé.

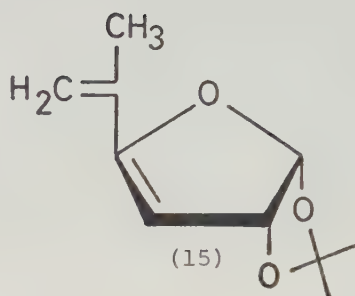
2.2.2.4.6. Obtention de:



Ce résultat est en accord avec l'effet attendu des conditions opératoires. Signalons toutefois le faible rendement obtenu (de l'ordre de 15%) qui est cependant comparable avec ceux généralement atteints lorsque cet ylides est utilisé.

Relevons que cette synthèse est la seule à conduire, avec une stéréospécificité particulièrement élevée, à l'obtention d'un unique isomère. Ceci n'est certainement pas dû à l'influence de facteurs stériques puisque dans le cas des dérivés benzyliéniques, pourtant nettement plus encombrés, on observe la présence des deux isomères.

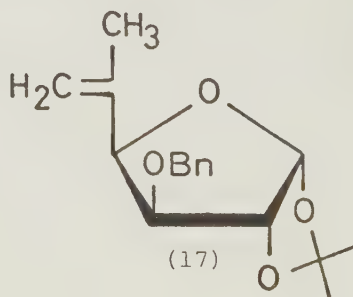
2.2.2.4.7. Obtention de:



Le remplacement du groupement $\text{O}-\text{CH}_3$ par $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ n'a, dans ce cas, aucune incidence sur la nature des produits obtenus qui sont conformes aux prévisions.

Le résultat global de la réaction est le même que celui atteint en partant de la cétone méthylée.

2.2.2.4.8. Obtention de:

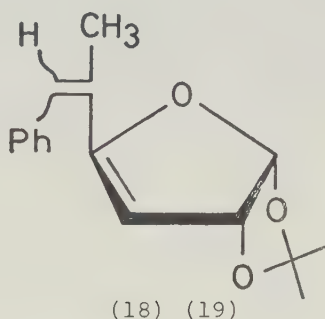


Il faut nous borner ici à relever ce qui a déjà été dit plus haut dans le cas des composés méthylés, à savoir

que l'emploi d'ylides non stabilisés amène avec une grande spécificité les produits attendus en fonction des différents paramètres qui guident la réaction.

Il faut remarquer que les rendements atteints en utilisant aussi bien la cétone O-méthylée que son analogue O-benzylée sont très semblables.

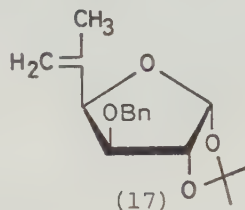
2.2.2.4.9. Obtention de:



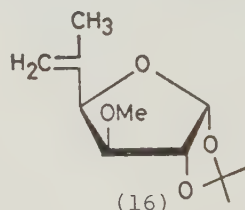
Alors que nous avons obtenu une quantité importante de produit non éliminé à partir du substrat méthylé, le traitement infligé, dans les mêmes conditions, au dérivé benzylé amène une élimination totale du benzyloxy. La spécificité réactionnelle résultant des conditions mises en jeu est ainsi totalement vérifiée.

On pourrait penser, en se basant uniquement sur cette observation, que le groupe $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ subit plus facilement l'élimination que le groupe O-CH_3 . Cette hypothèse est encore renforcée si l'on considère que le produit non

éliminé est absent du milieu réactionnel conduisant à l'obtention du composé (15) à partir de la cétone benzylée alors qu'il est présent si l'on part de la cétone méthylée. Mais comme aucun produit éliminé n'est mis en évidence lors de la préparation de

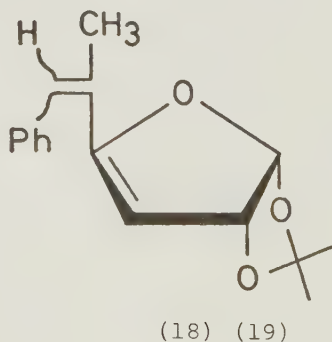


alors qu'on note sa présence dans le milieu réactionnel lors de la synthèse de



on voit qu'il serait hasardeux de ne tenir compte que de ces observations pour en tirer une conclusion.

2.2.2.4.10. Obtention de:



Dans ce cas et comme nous l'avons relevé pour la réaction, dans des conditions identiques, de la cétone

méthylée, les résultats ne correspondent absolument pas à ceux attendus; preuve en est que nous obtenons exactement les mêmes produits que dans l'essai décrit au paragraphe précédent.

La totalité du substrat subit l'élimination alors que la présence du cation Li^+ et d'un solvant non polaire comme le benzène devrait au contraire permettre uniquement l'alkylidénation. La seule différence qui existe entre les deux réactions réside dans l'obtention d'une quantité beaucoup plus grande d'énone (14) dans ce cas.

2.2.2.4.11.

Le comportement de l'ylide méthylthiométhylènetriphénylphosphorane vis à vis de nos cétones nous inciterait à le classer plutôt dans la catégorie des ylides stabilisés, ceci pour deux raisons:

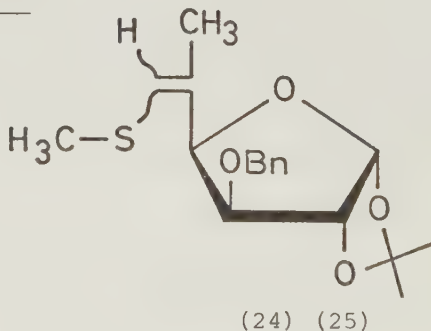
- d'une part il diverge totalement de son analogue benzylidènetriphénylphosphorane en ce sens qu'il suit strictement les voies réactionnelles imposées par les conditions opératoires choisies. Nous obtenons en effet le produit désiré lors de l'essai 2.2.2.4.6. alors que l'emploi du réactif benzylidénique a pratiquement chaque fois amené des surprises.
- d'autre part il fait montre d'une grande inertie puisque dans cet essai nous n'avons obtenu aucun

résultat même après avoir fortement augmenté le temps de réaction et la température.

Cette absence de réactivité nous en avons déjà pris note lorsque nous avons essayé de faire réagir sur nos substrats l'ylide stabilisé cyanométhylènetriphénylphosphorane.

Rappelons que dans les mêmes conditions, la cétone méthylée n'a donné que des produits de décomposition. Elle est donc soit plus fragile, dans des conditions identiques, soit plus réactive, mais dans une autre direction, vis à vis de cet ylides.

2.2.2.4.12. Obtention de:



Cette réaction apporte les produits attendus, ce qui renforce les observations faites au paragraphe précédent.

La différence de comportement des deux types de cétone se manifeste là aussi puisque nous obtenons cette fois les deux isomères géométriques Z et E.

Si l'on considère que le groupement benzyloxy est beaucoup plus encombrant que le méthoxy, on s'aperçoit, comme nous l'avons déjà énoncé plus haut, que des facteurs autres que stériques sont à retenir pour expliquer la stéréospécificité observée lors de la réaction avec la cétone méthylée.

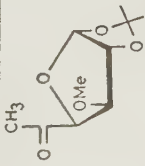
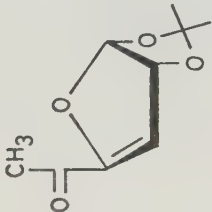
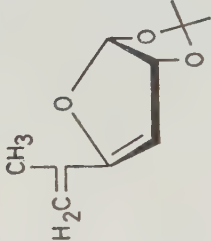
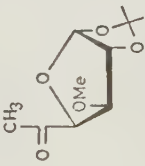
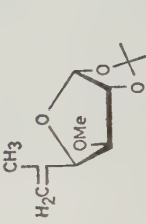
Mentionnons encore que cette préparation s'effectue avec un rendement double de celui atteint avec l'analogue méthylé.

2.2.2.5. Méthodes d'obtention

Nous avons vu un peu plus haut les résultats globaux des différentes séries d'essais systématiques en mettant avant tout en évidence l'influence des divers paramètres sur la nature du ou des produit(s) principal(aux) obtenu(s).

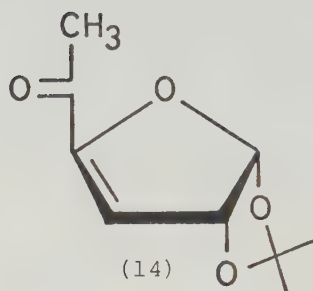
Il nous semble également intéressant de mettre en lumière la fréquence avec laquelle chacun de ces composés apparaît au cours de ces diverses réactions.

Nous verrons que certains sont presque toujours présents dans le milieu réactionnel, même en très faible proportion, alors que d'autres, au contraire, s'obtiennent d'abondante manière mais seulement au cours d'une seule réaction.

Sucre de départ	Ylide	Base, solvant	Composé	Commentaires voir:
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$	BuLi, C_6H_6 NaH, DMSO		2.2.2.5.1.
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHC}_6\text{H}_5$	BuLi, C_6H_6		
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHSCH}_3$	BuLi, C_6H_6		
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$	NaH, DMSO		
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHC}_6\text{H}_5$	NaH, DMSO		2.2.2.5.2.
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHSCH}_3$	BuLi, C_6H_6 BuLi, C_6H_6		
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$	BuLi, C_6H_6		
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$	NaH, DMSO		
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$	BuLi, C_6H_6 NaH, DMSO		2.2.2.5.3.
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$	NaH, DMSO		
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$	NaH, DMSO		
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$	BuLi, C_6H_6		

Sucre de départ	Ylide	Base, solvant	Composé	Commentaires voir:
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$	$\text{BuLi}, \text{C}_6\text{H}_6$		2.2.2.5.3.
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHC}_6\text{H}_5$	NaH, DMSO		2.2.2.5.4.
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHC}_6\text{H}_5$	NaH, DMSO		
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHC}_6\text{H}_5$	$\text{BuLi}, \text{C}_6\text{H}_6$		
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHC}_6\text{H}_5$	NaH, DMSO		2.2.2.5.5.
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHSCH}_3$	$\text{BuLi}, \text{C}_6\text{H}_6$		2.2.2.5.6.
	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHSCH}_3$	$\text{BuLi}, \text{C}_6\text{H}_6$		

2.2.2.5.1. Formation de:



Cette énone peut être mise en évidence pratiquement lors de chacune des réactions. Sa proportion dans le mélange est très variable; d'infime, elle peut devenir prépondérante selon la nature des cétones, des ylides ou des solvants utilisés.

Cette omniprésence peut être d'une part expliquée par la stabilité apparente inhérente à ce type de composé dont la formation doit être thermodynamiquement favorisée et par le fait, d'autre part, que le carbonyle conjugué, une fois créé, ne réagit plus avec les ylides dans les conditions habituelles.

Comme, d'une manière générale, ce composé semble se former préférentiellement lorsque le milieu réactionnel est non polaire, on peut supposer que le caractère basique de l'ylide est beaucoup plus exalté que son caractère nucléophile dans ces conditions peu propices à l'existence d'un carbanion. L'arrachement d'un proton suivi d'une élimination peut s'effectuer de manière telle que la durée

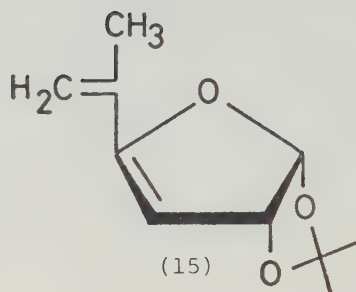
de vie d'un carbanion possible soit extrêmement courte, beaucoup plus en tout cas que celle d'un intermédiaire chargé comme l'est la bétaine.

De plus, ceci est en accord avec le fait que ces conditions défavorisent la réaction d'inversion qui, elle également, doit s'effectuer en passant par une entité chargée mais d'une durée de vie nettement plus longue.

C'est peut-être à ce niveau que doit être recherchée l'explication rendant compte des mécanismes différents mis en jeu lors de l'élimination et de l'inversion alors que ces deux phénomènes semblaient devoir être très semblables de prime abord.

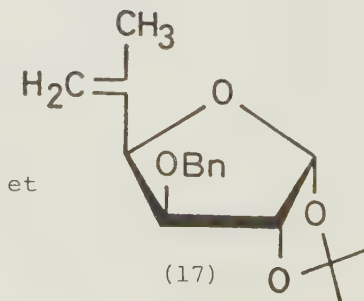
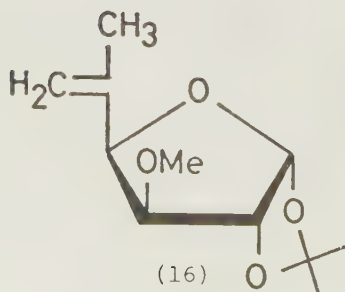
Cette explication a également l'avantage d'être en accord avec les résultats expérimentaux puisque le seul produit inversé obtenu provenait d'un milieu réactionnel polaire alors que les éliminations se produisent aussi bien dans un solvant polaire que non polaire.

2.2.2.5.2. Formation de:



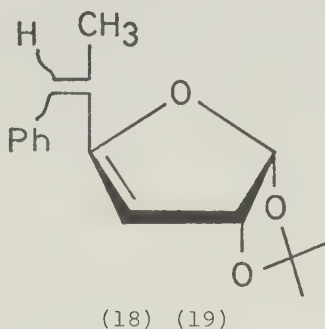
Les commentaires du paragraphe précédent sont également valables pour expliquer la formation de ce composé. Ajoutons que le comportement des deux cétones est différent; le substrat méthylé se prête plus facilement, dans ce cas, à l'élimination puisque celle-ci est observable lorsque les deux catégories de base et de solvant sont utilisées, alors que le benzyloxy n'est éliminé qu'en milieu polaire.

2.2.2.5.3. Formation de:



Ici également, il apparaît que le composé benzylé a un comportement beaucoup plus réservé que son analogue méthylé vis à vis de l'alkylidénation puisque celle-ci s'effectue lorsqu'un seul type de conditions est réuni pour le premier alors que le second réagit moins sélectivement et peut fournir le produit d'alkylidénation lorsqu'il se trouve dans les deux milieux réactionnels différents.

2.2.2.5.4. Formation de:

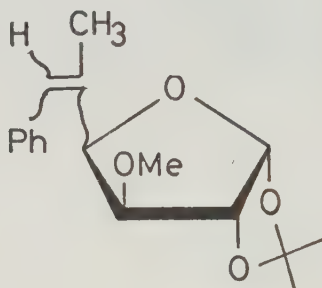


L'ylide benzyldénique mis en présence des cétones méthylée et benzylée peut permettre dans les deux cas l'obtention de ces isomères.

Le substrat benzylé amène la formation de ce mélange lorsque les deux catégories de bases et de solvants sont utilisées alors qu'il n'est mis en évidence, dans le cas du substrat méthylé, uniquement si l'hydrure de sodium et le DMSO sont employés.

Nous avons là la situation exactement inverse de celle rencontrée avec l'ylide méthylénique (voir 2.2.2.5.2.)

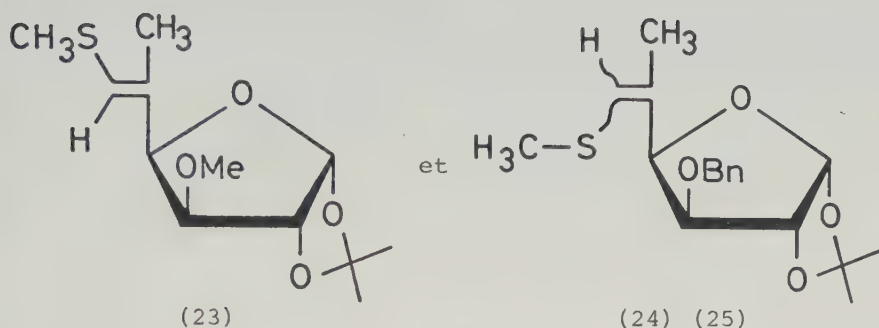
2.2.2.5.5. Formation de:



(20) (21) (22)

L'obtention de ces trois composés n'appelle aucun commentaire si ce n'est qu'ils sont rencontrés uniquement dans un milieu polaire et que leurs analogues benzylés ne se forment pas lorsque la cétone 3-O-benzyle subit le même traitement.

2.2.2.5.6. Formation de:



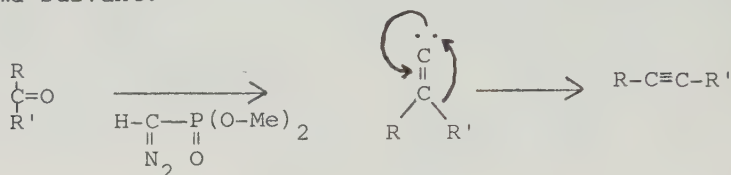
Ces deux catégories d'alcènes fournissent l'unique exemple selon lequel les produits obtenus se forment dans des conditions similaires avec l'une et l'autre cétone.

2.2.2.6. Réaction avec un nucléophile de type différent

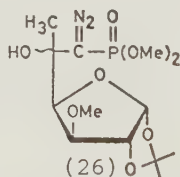
Notre céto-sucres 3-O-méthyle a été soumis, dans le cadre de notre laboratoire, à l'action d'un nucléophile de constitution proche de celle d'un ylides puisqu'il contient également un atome de phosphore en position α du carbanion; il s'agit de la base conjuguée du diazométhylphosphonate de diméthyle. Les résultats de cette réaction ont fait l'objet d'une communication préliminaire /29/.

Rappelons que le traitement d'une cétone par le

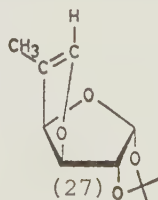
diazométhylphosphonate de diméthyle /30/ amène la formation d'un carbène qui se réarrange par migration de l'un des groupements situés en α du site électrophile selon le schéma suivant:



On pourrait donc s'attendre à ce que notre cétone subisse un traitement identique et conduise au sucre acétylénique attendu. Il n'en est rien et seule une faible proportion du céto-sucre engagé dans la réaction est consommée sans qu'il soit possible de mettre en évidence une trace de sucre acétylénique. On obtient surtout un composé résultant de l'addition du réactif sur le carbonyle:

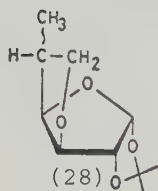


ainsi qu'une quantité non négligeable d'un produit réarrangé peu stable:



Ce dernier n'a pu être isolé à l'état de pureté mais sa structure est prouvée par ses spectres sm et rmn et confirmée par l'obtention d'un produit stable résultant de

son hydrogénation:



2.2.3. Discussion

L'exposé des résultats obtenus tels que nous venons de les décrire appelle déjà certains commentaires.

Notons tout d'abord que ces céto-sucres possédant un carbonyle en position α du cycle furannique sont beaucoup moins réactifs vis à vis des ylides que ceux dans lesquels le carbonyle est situé à l'intérieur du cycle /1/, /2/. En particulier, ces composés ne réagissent pas avec le cyanométhylènetriphénylphosphorane, ylide stabilisé, même en présence d'un catalyseur comme l'acide benzoïque.

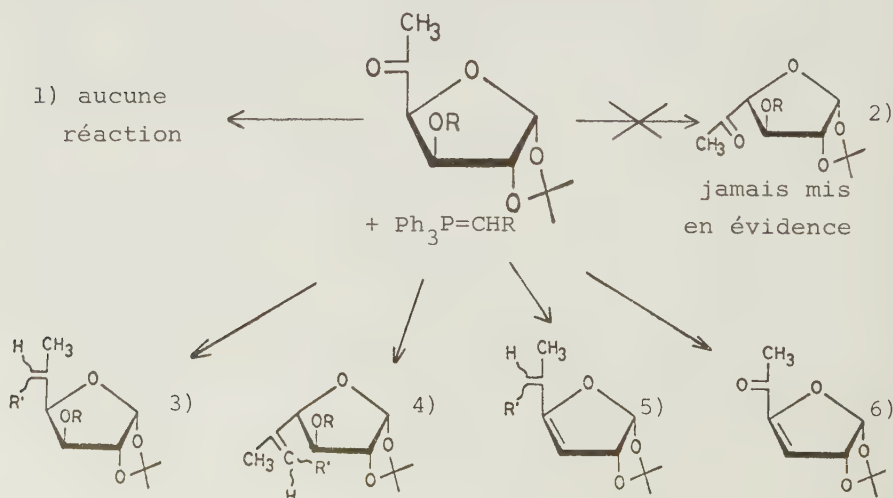
Ainsi, les rendements obtenus, dans le cas des sucres à cétone intracyclique, avec des ylides stabilisés sont toujours supérieurs à ceux que fournissent les réactions mettant en jeu des ylides non stabilisés ou moyennement stabilisés alors qu'avec nos sucres c'est la situation inverse qui prévaut.

Les réactions de Wittig précédemment décrites

/1/, /2/ avaient parfois, lorsqu'appliquées à des céto-sucres, été accompagnées d'inversion de configuration au niveau du carbone voisin du groupe carbonyle. Ici, un nouveau phénomène, une réaction d'élimination, est mis en évidence en sus de l'inversion.

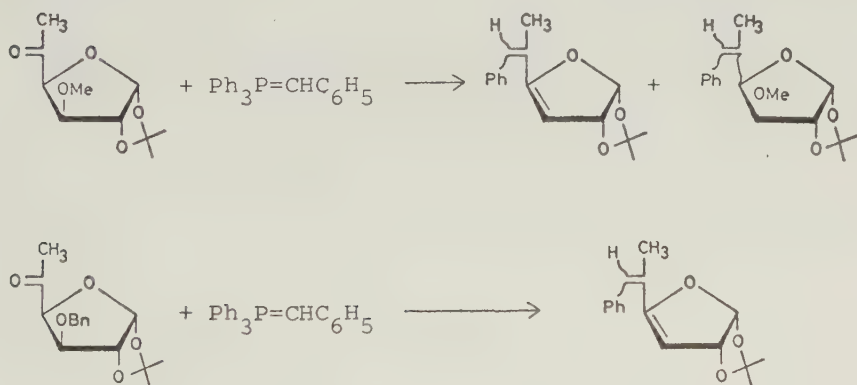
Les réactions de nos céto-sucres ont lieu avec des rendements assez faibles (27 - 41%). Elles mettent en évidence le caractère nettement acide de H-C(4) et la tendance à la formation d'une double liaison C(3) - C(4). Un des aspects *a priori* les plus étonnants de ces observations, c'est que les réactions d'élimination mises en jeu fassent intervenir des nucléofuges aussi médiocres que les groupements méthoxy et benzyloxy.

Ces expériences mettent en évidence le fait que lors de l'alkylidénation de nos cétones on peut obtenir, outre le produit attendu, son épimère provenant d'une inversion en α du carbonyle, le produit d'une élimination et celui d'une élimination-alkylidénation:



L'inversion se produit uniquement lors de l'emploi de l'ylide benzyldènetriphénylphosphorane en milieu polaire alors que l'élimination est perceptible avec tous les ylides utilisés aussi bien en milieu polaire qu'apolaire.

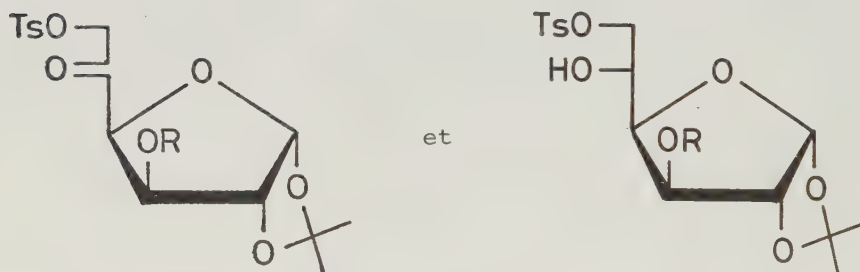
Des différences de réactivité plus ou moins marquées selon les conditions existent aussi entre les cétones méthylée et benzylée. Ainsi, il nous a été impossible d'obtenir, ou même de mettre en évidence, la formation, à partir de la cétone 3-O-benzyle et de l'ylide benzyldénique, d'un seul des quatre isomères possibles du produit simplement alkylidéné alors que la cétone méthylée donne, dans des conditions identiques, trois isomères:



De même, l'alcène méthylthiométhylénique de configuration Z n'est rencontré, en compagnie de l'isomère E, que dans la série 3-O-benzyle alors que la cétone méthylée amène uniquement la formation du composé de configuration géométrique E.

Signalons enfin que le comportement inattendu de nos substrats se manifeste également lorsque des nucléophiles du carbone autres que les ylides sont utilisés. Les produits résultant de l'action du diazométhylphosphonate de diméthyle en sont une illustration.

2.3. Préparations et réactions de:

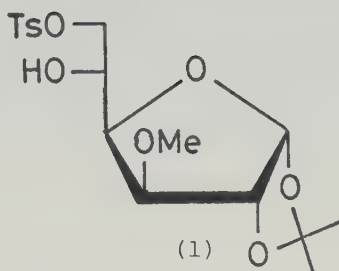


R = Me, Bn

2.3.1. Préparations

La synthèse de ces composés s'effectue sans grands problèmes au moyen de techniques bien rôdées, parfois déjà appliquées pour l'obtention de ces produits, ou alors facilement adaptables à leur synthèse.

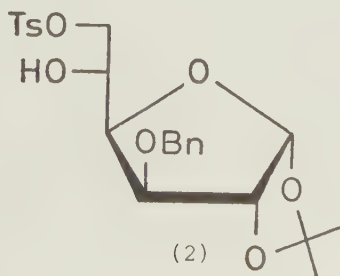
2.3.1.1. Préparation de:



Elle s'effectue par tosylation sélective au moyen de chlorure de tosylo /31/ de l'O-isopropylidène-1,2 - O-méthyl-3 - α - D-glucofurannose /32/.

Le problème de cette synthèse réside dans le fait que les deux groupes hydroxyles sont susceptibles d'être tosylés. Cette difficulté est contournée en ne mettant en réaction qu'un faible excès de réactif et surtout en travaillant à basse température (0 - 5°C). L'hydroxyle secondaire ne réagit pas dans ces conditions.

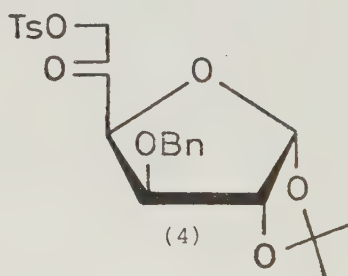
2.3.1.2. Préparation de:



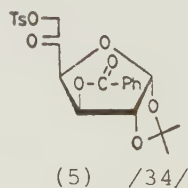
Nous avons appliqué la même méthode que celle utilisée pour l'obtention de (1).

Nous obtenons le produit voulu avec un rendement supérieur (95%) à celui atteint lors de la synthèse de (1) (80%). La préparation est décrite dans la partie expérimentale.

2.3.1.3. Préparation de:



Ce composé s'obtient par oxydation de l'alcool correspondant. Un essai effectué en utilisant comme agent oxydant une solution de tétr oxyde de ruthénium /33/ a abouti à l'obtention du produit suivant:

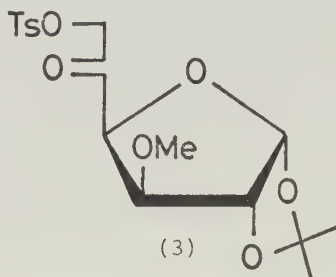


ce qui montre la fragilité du groupement méthylène du benzyloxy vis à vis de l'oxydation. Nous avons testé un certain nombre de techniques plus douces et avons fixé notre choix

sur celle dans laquelle le pentoxyde de phosphore et le DMSO sont employés (voir partie expérimentale).

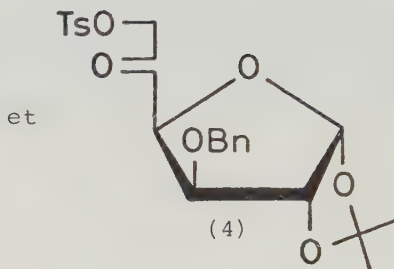
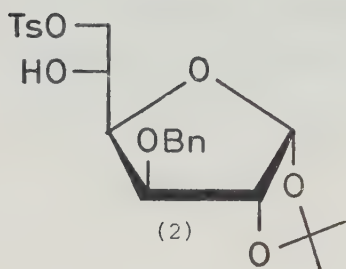
Ce procédé offre un rendement supérieur à celui obtenu en utilisant la méthode proposée par Inouye /34/ pour l'obtention de ce composé.

2.3.1.4. Préparation de:



Ici également, l'oxydation par le tétr oxyde de ruthénium n'a pas donné satisfaction. La méthode utilisée par Zhdanov /31/ (pentoxyde de phosphore, DMSO) donne, elle, d'excellents résultats.

2.3.2. Réactions de:



2.3.2.1. Introduction

Les réactions de Wittig tentées sur les cétones α tosylées ont fait montre d'une très grande complexité. Les milieux réactionnels, très complexes, présentaient par ccm un grand nombre de taches difficilement séparables.

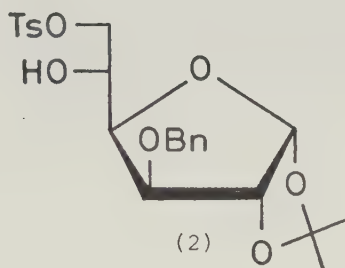
L'unique certitude que nous avons pu dégager de l'examen des divers spectres ir et rmn des produits de réaction est celle d'une attaque préférentielle de l'ylide sur le carbone portant le groupe tosylate avec départ de celui-ci alors que le carbonyle n'est généralement pas touché, même en présence d'un excès de réactif.

C'est la raison pour laquelle il nous a paru plus intéressant d'étudier plutôt l'autre catégorie de cétones dont la structure et l'environnement du carbonyle lais-

saient augurer une plus grande simplicité de réaction et l'obtention de résultats plus maniables.

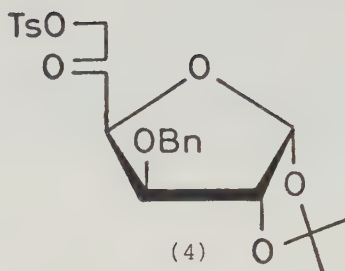
2.3.2.2. Réaction de l'ylide cyanométhylènetriphényl-phosphorane

2.3.2.2.1. Avec:



Nous avons tenté un essai de déplacement du tosylate par cet ylide en utilisant son milieu réactionnel habituel /1/. Aucun changement notable du milieu réactionnel n'est observable, même après plusieurs jours.

2.3.2.2.2. Avec:



Nous avons entrepris un grand nombre d'essais avec ce même ylides dans des conditions variées, en jouant sur le nombre d'équivalents du réactif, la température, le solvant, la proportion du catalyseur (acide benzoïque), le temps de réaction et nous n'avons jamais observé de changements notables du milieu réactionnel.

Le groupe tosyloxy comme le carbonyle de ce substrat présentent donc une inertie assez grande vis à vis de ce réactif, inertie que nous avons déjà observée avec le produit hydroxylé.

2.3.3. Discussion

Relevons tout d'abord que le comportement de ce type de sucres tosylés avec un ylides stabilisé comme le cyanométhylènetriphénylphosphorane est absolument identique à celui observé avec l'autre catégorie de cétones.

Ce n'est donc pas la présence d'un tosyle en position α du carbonyle qui est en cause ici mais bien plutôt le fait que le site réactionnel soit situé sur une chaîne linéaire.

Il n'existe en effet, dans ce cas, en principe aucune tension et donc aucune tendance au passage à une hybridation sp^3 par réaction avec un nucléophile.

Donc, si ce dernier est peu réactif, ce qui est le cas des ylides stabilisés, aucune réaction n'aura lieu. Ceci est en accord avec le fait généralement observé que les ylides stabilisés ne réagissent ni avec les cétones linéaires ni avec celles situées dans un cycle sans tension.

Les résultats décevants obtenus par l'action d'ylides sur ces sucres tosylés laissent tout de même présenter une réactivité intéressante avec d'autres types de nucléophiles. Les conditions particulièrement dures de la réaction de Wittig sont certainement source des mauvais résultats obtenus et nous verrons, dans le troisième chapitre, qu'en effet des conditions plus douces et des catégories différentes de nucléophiles permettent d'obtenir des résultats intéressants.

2.4. Spectroscopie

2.4.1. Introduction

De toutes les techniques que nous allons examiner, celles qui sont dans notre cas les plus utiles sont la spectroscopie infrarouge et, de loin, la résonance magnétique nucléaire du proton. Nous nous attacherons surtout aux enseignements obtenus au moyen de cette dernière.

2.4.2. ir

Cette méthode est la plus instructive dans un premier temps. C'est elle en effet qui permet très facilement de déceler si une réaction a eu lieu ou non, puisque le carbonyle du produit de départ est soit remplacé par une insaturation simple ou conjuguée soit inclus dans un système de résonance. Dans les deux cas le changement se traduit sans ambiguïté sur le spectre infrarouge par apparition et disparition des bandes concernées.

L'absorption due au carbonyle de nos produits de départ se manifeste entre 5,8 et 5,85 μ alors que celle liée à l'existence d'une insaturation simple apparaît entre 6,02 et 6,17 μ ; celles caractéristiques d'une insaturation conjuguée se produisent entre 6,09-6,14 et 6,25 μ . L'énone (14) est, elle, extrêmement bien mise en évidence

par deux bandes d'absorption d'égale amplitude à 5,88 et 6,17 μ (voir spectre p.80)

2.4.3. uv

Cette technique permet plus, dans notre cas tout au moins, d'effectuer une caractérisation d'un produit synthétisé que d'obtenir des renseignements sur la nature ou la structure de celui-ci.

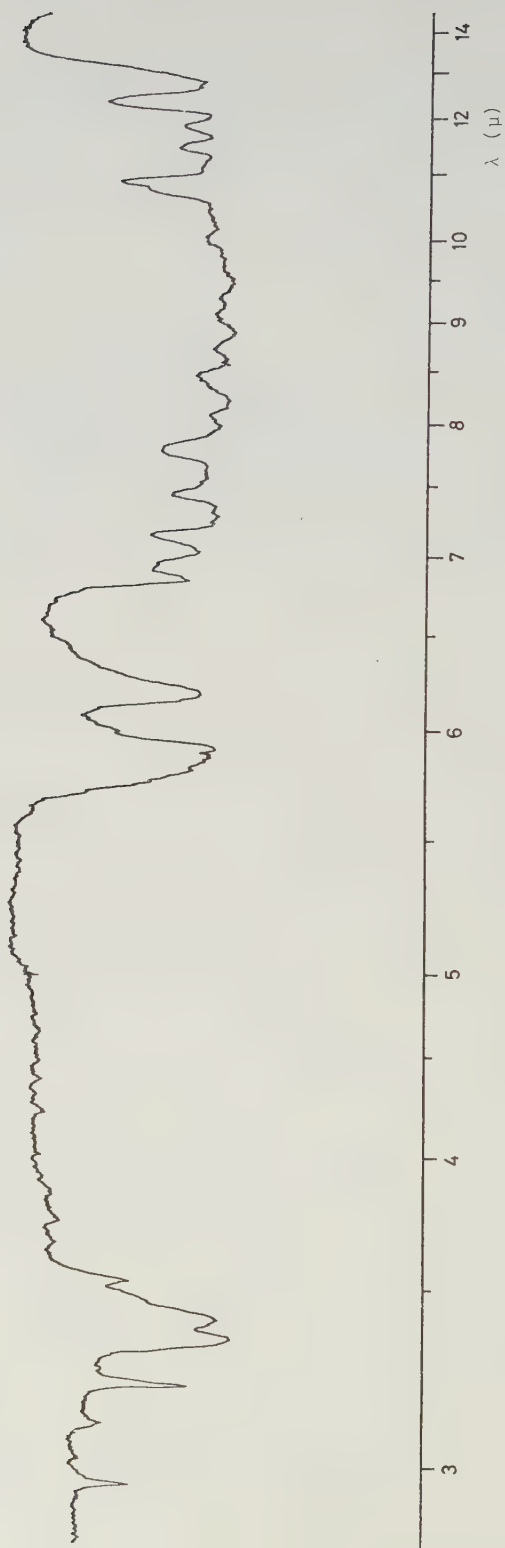
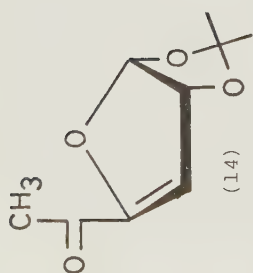
Il nous est toutefois permis de distinguer les composés porteurs d'au moins deux doubles liaisons conjuguées ou d'un atome de soufre en α d'une insaturation simple de ceux ne possédant qu'une liaison éthylénique puisque ces derniers n'absorbent pas dans le domaine de longueurs d'onde exploré.

2.4.4. sm

L'étude de la dégradation des sucres isopropyli-déniques au moyen de cette technique a montré qu'on observe le plus souvent /35/, /36/, /37/, comme rapport m/e maximum, un pic qui ne correspond pas à l'ion moléculaire mais à la perte par celui-ci d'un radical méthyle.

Cette constatation est vérifiée pour certains de nos produits mais le plus souvent nous observons le pic

Spectre ir de:

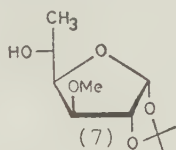


moléculaire en plus du pic $M^+ - Me$, ce dernier étant toutefois en beaucoup plus grande abondance.

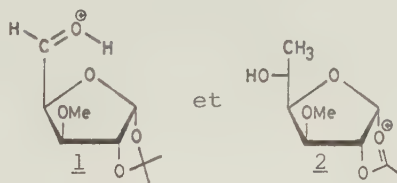
Par contre, les composés qui possèdent un système de deux doubles liaisons conjuguées et ceux qui portent un groupement méthylthiométhylénique ou benzylidénique sont caractérisés par un pic moléculaire d'une intensité beaucoup plus grande que celle du pic $M^+ - Me$; dans certains cas ce dernier est d'ailleurs absent.

Nous présentons sur les tableaux des pages 82 et 83 les principales voies de dégradation de nos composés.

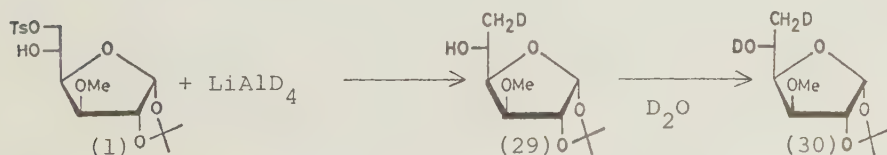
Il nous a semblé intéressant d'étudier plus en détail la filière de dégradation suivie par ce sucre:



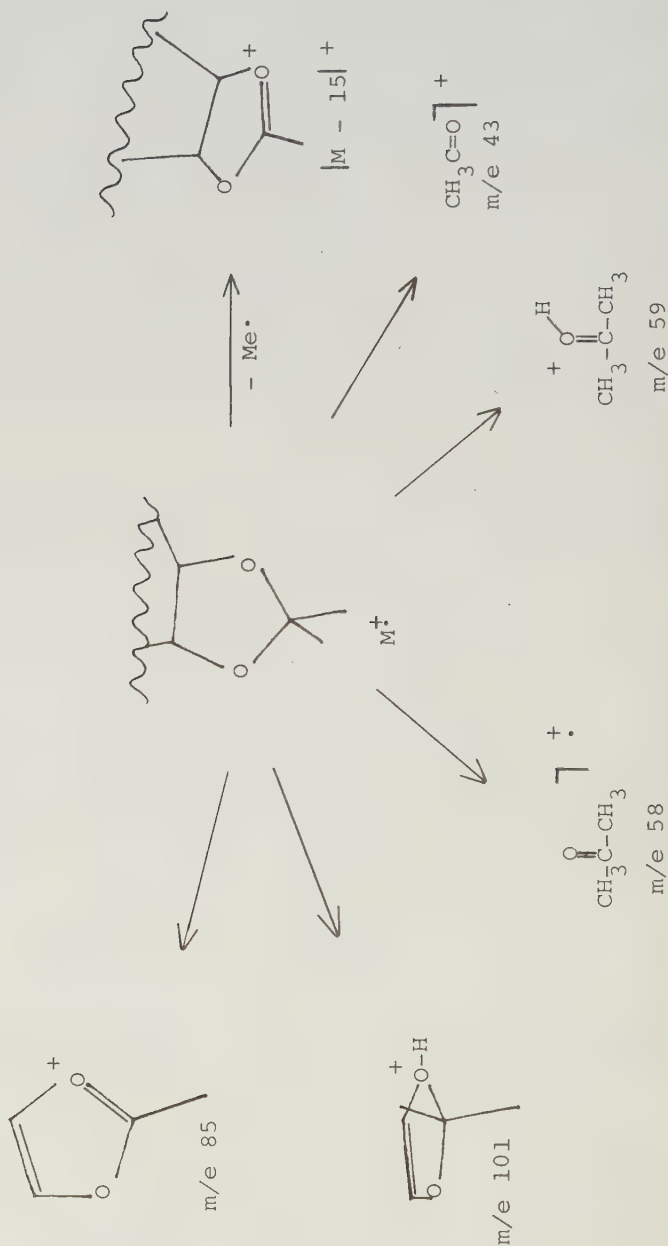
qui peut *a priori* présenter deux structures possibles consécutives à la perte d'un méthyle:

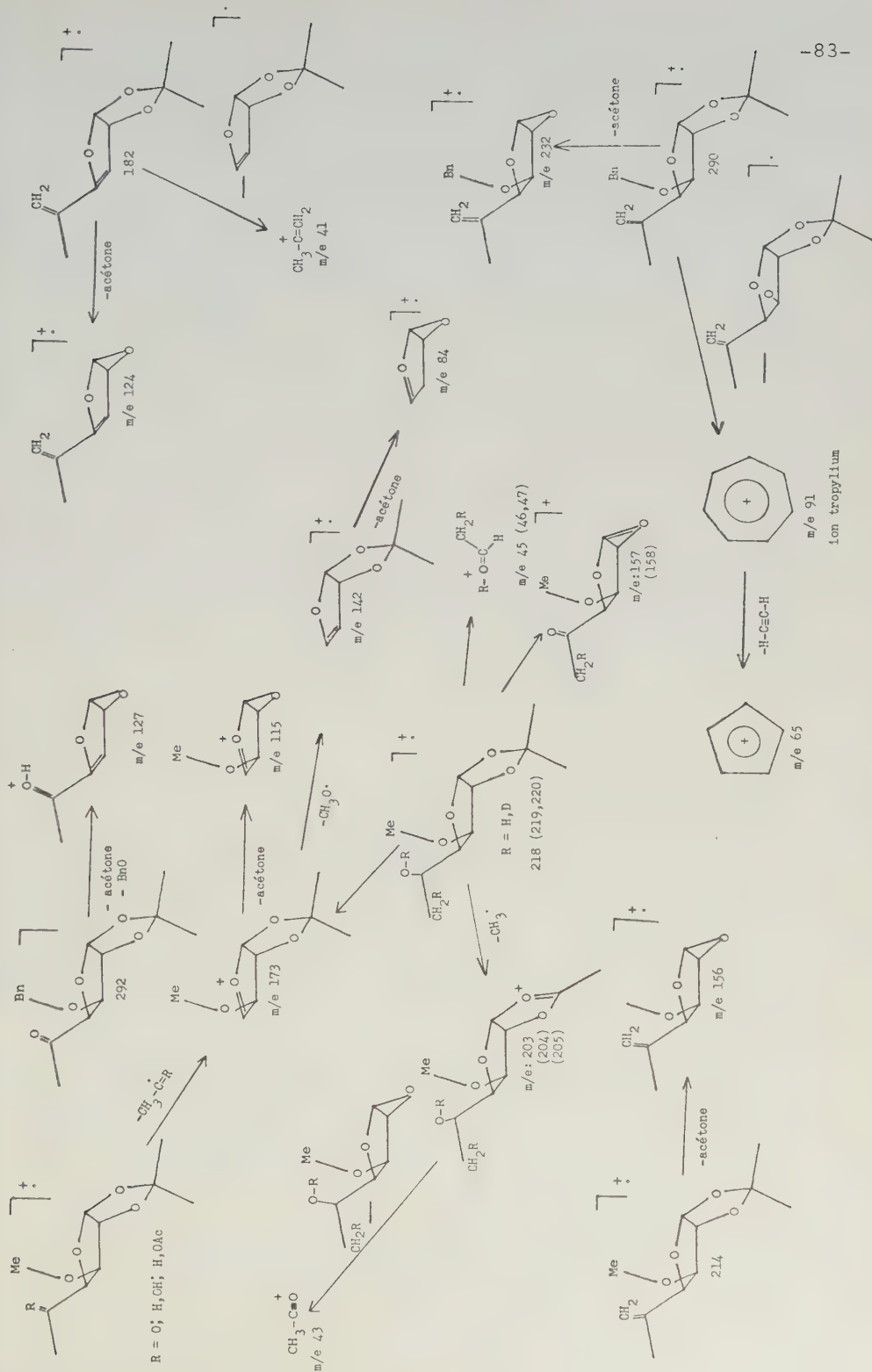


Les deutériations effectuées par des techniques classiques /14/ selon le schéma qui suit:



FRAGMENTATIONS COMMUNES A NOS COMPOSES :





nous ont permis, par la comparaison des sm de (7), (29) et (30), d'attribuer avec fiabilité certaines voies de dégradation propres à ce type de composé; elles sont également décrites sur le schéma et nous permettent par exemple d'exclure la structure 1 proposée pour le pic $M^+ - Me..$

2.4.5. Pouvoirs rotatoires

Les valeurs des pouvoirs rotatoires de nos composés sont toutes, à une exception près, approximativement égales ou inférieures à celles des cétones de départ et sont toutes négatives.

Relevons la forte différence qui existe entre les deux isomères E et Z des alcènes méthylthiométhyléniques de configuration xylo appartenant à la série 3-O-benzyle, (24) et (25). Le premier présente une valeur relativement faible de -35° alors que le second, avec le chiffre de -203° , a le pouvoir rotatoire le plus élevé en valeur absolue de tous nos produits. La cause d'une telle différence entre deux isomères doit certainement être recherchée dans la forte compression stérique à laquelle est soumis le second, source d'une conformation différente du premier, au niveau de la liaison C-4 - C-5 vraisemblablement.

2.4.6. rmn

Les valeurs des constantes de couplage déterminées par cette technique montrent que la conformation du cycle oxolanne de la cétone de départ n'est que peu affectée dans les composés ayant subi l'alkylidénation simple alors qu'elle est évidemment bien altérée si une élimination intracyclique ou une épimérisation ont eu lieu au cours de la réaction.

Les renseignements les plus utiles que nous avons pu dégager résultent non pas de l'examen approfondi de chacun des spectres de nos divers composés mais de la comparaison des diverses valeurs de déplacements chimiques et de constantes de couplage d'une même série de produits.

Ainsi, le déblindage du ou des protons méthyléniques croît dans l'ordre suivant selon la nature du groupement géminal: $H < SCH_3 < C_6H_5$.

Ce déblindage sera encore plus prononcé si l'insaturation est conjuguée avec une double liaison dans le cycle.

Les protons H-4 et H-6 des composés de configuration Z sont plus déblindés que ceux des isomères E alors que pour les protons H-2 c'est la situation inverse qui prévaut.

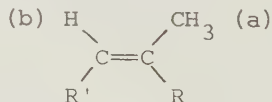
Les hydrogènes portés par les carbones 1, 2 et 3

subissent un effet déblindant si une insaturation intracyclique existe; dans cette situation les deux méthyles portés par le cycle dioxolanne ont le même déplacement chimique.

Les valeurs des constantes de couplage sont très instructives et seront examinées plus loin lors de l'étude configurationnelle et conformationnelle de nos produits. Signalons déjà que la constante $J_{1,2}$ est augmentée par la présence d'une double liaison entre C-3 et C-4. Cette insaturation est aussi mise en évidence par l'apparition d'une constante $J_{2,3}$. Cette dernière existe également dans les composés ayant subi l'épimérisation au niveau du carbone 4.

2.4.6.1. Effet Overhauser nucléaire (NOE)

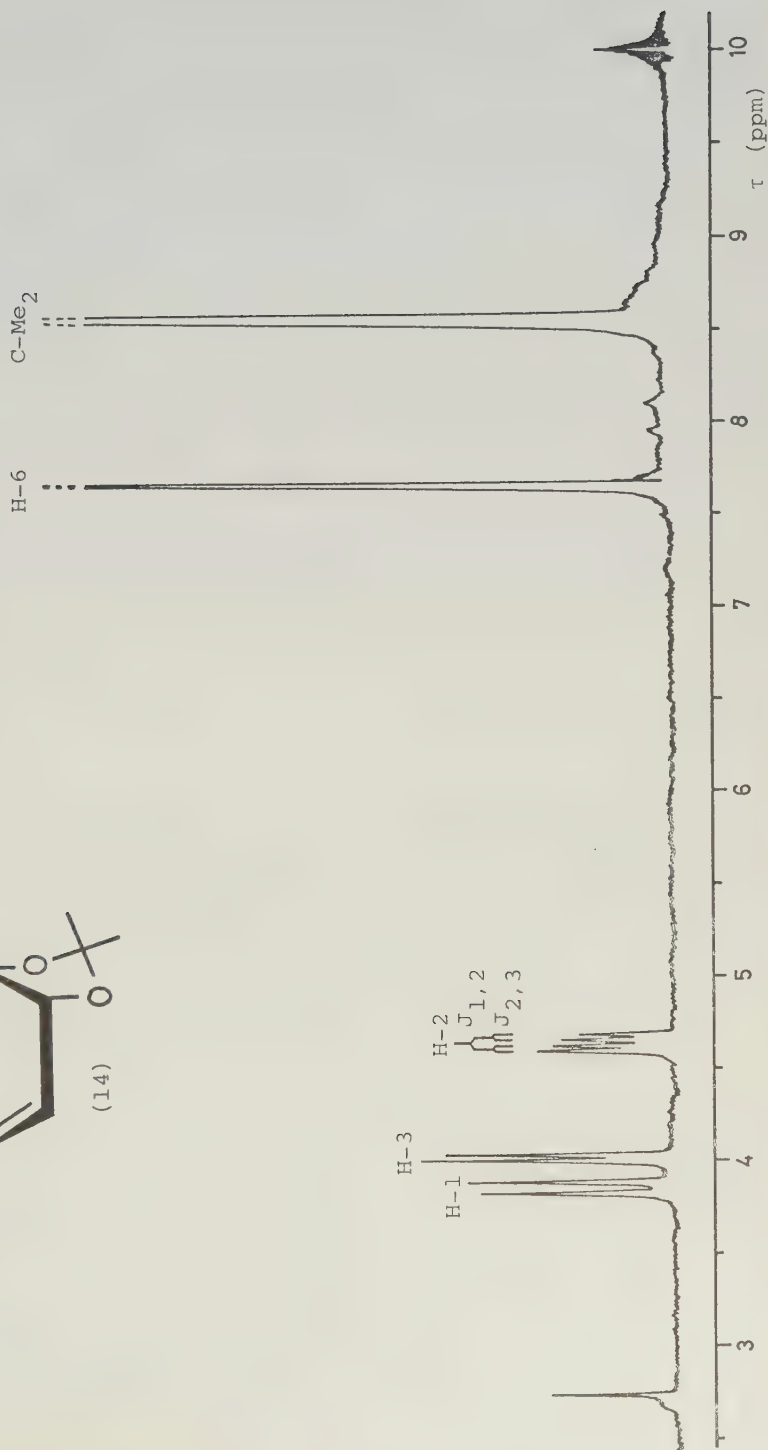
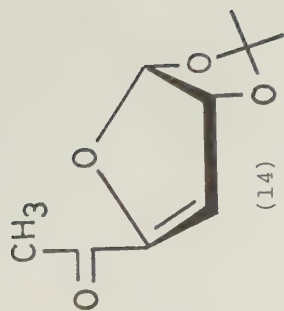
La mise en pratique de cet effet, chose courante depuis quelques années /38/ s'est avérée très utile pour l'attribution de configurations, dans le cas de l'isomérisie géométrique surtout:



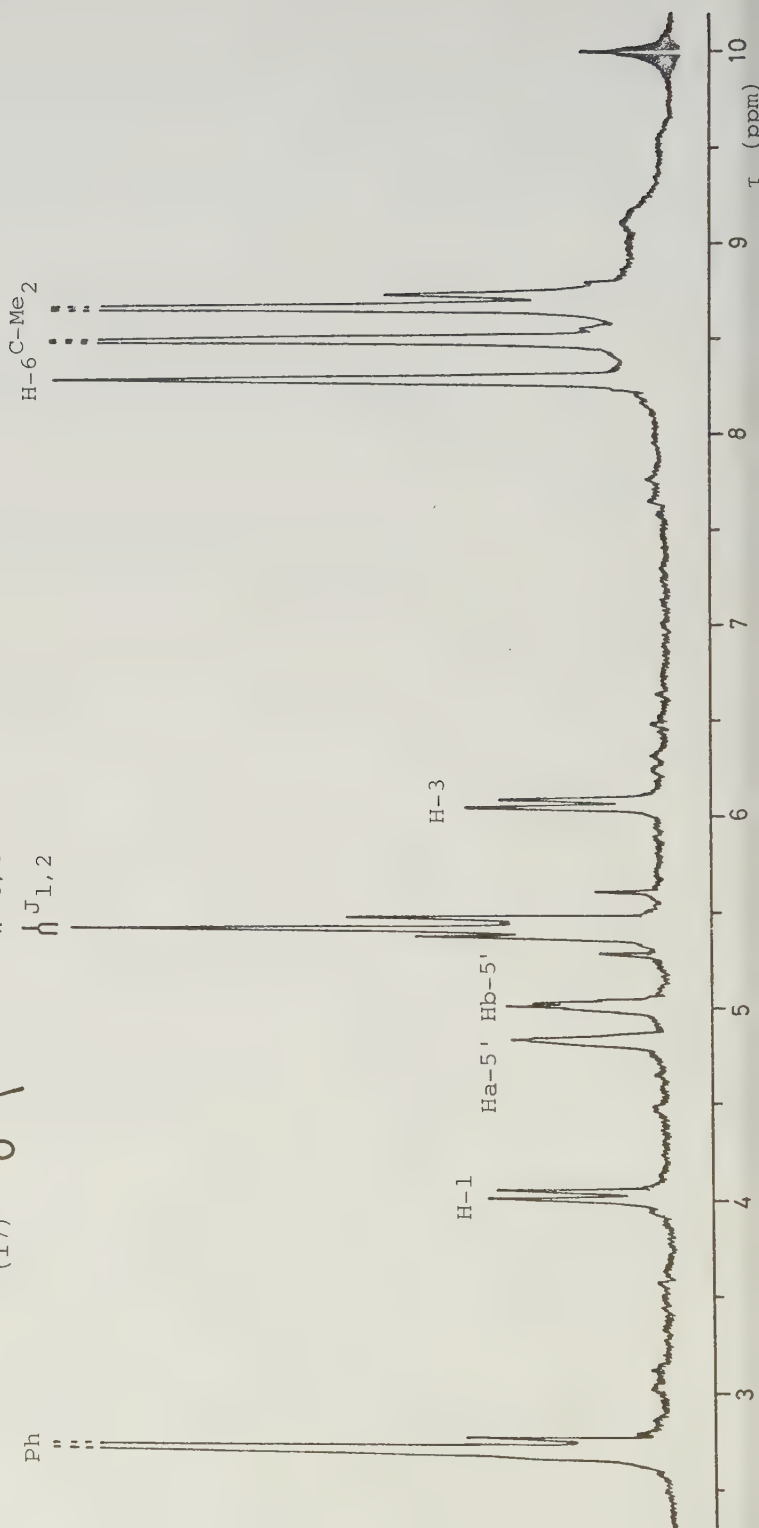
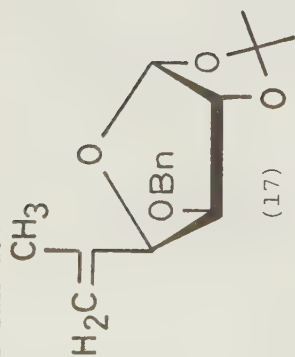
Elle consiste à saturer un proton ou un groupe de protons, dans l'exemple ci-dessus le méthyle (a), et à observer l'intensité de résonance du proton (b).

Si celui-ci est en position cis par rapport au

Spectre rmn de:



Spectre rmn de:



groupement (a), il échangera par interaction dipolaire à travers l'espace de l'énergie avec le groupement irradié. Cet échange se traduira par une augmentation de l'intégrale du signal correspondant pouvant atteindre 50% en théorie alors qu'aucun effet ne doit être observé si le proton (b) est en relation trans avec le méthyle.

En pratique, l'expérience est menée dans des solvants ne comportant pas de noyaux magnétiques et après un dégazage destiné à éliminer l'oxygène qui est paramagnétique.

Cette technique nous a été utile non seulement pour l'attribution des configurations Z ou E des composés méthylthiométhyléniques mais surtout pour établir l'orientation relative des deux protons H-5' des alcènes méthyléniques.

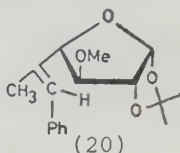
2.5 Etude configurationnelle

La grande variété de produits offerte par la réaction de Wittig appliquée à nos céto-sucres peut, *a priori*, être source de difficultés non négligeables pour l'attribution des configurations de chacun d'entre eux.

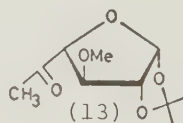
En fait, l'énone et les composés doublement insaturés sont très facilement décelés et le véritable problème se réduit à distinguer les composés qui ont subi une épimérisation de ceux qui conservent la configuration

initiale et à établir la géométrie au niveau de la double liaison exocyclique.

Ainsi le seul composé de configuration L-arabino obtenu:



se signale par l'existence d'une constante $J_{2,3}$ (1,2 Hz) qui n'est rencontrée que dans les composés à insaturation double où sa valeur est d'ailleurs beaucoup plus élevée (2,3 à 2,6 Hz) et par sa constante $J_{3,4}$ plus grande que dans les autres types de dérivés. Sa structure est également confirmée par le fait que l'ozonolyse d'un mélange composé surtout du produit (20) et des deux isomères Z et E (21) et (22) de son épimère en C-4 conduit principalement à la cétone (13):



Ce céto-sucre n'a pas été obtenu à l'état de pureté mais son spectre rmn, en particulier les faibles valeurs de $J_{2,3}$ (0,5 Hz) et de $J_{3,4}$ (1,2 Hz), prouve sa structure.

Les configurations xylo de nos composés sont démontrées par la valeur nulle de $J_{2,3}$ et celles avoisinant 3,5 Hz pour $J_{3,4}$. La détermination des configurations Z ou E s'est, elle, heurtée à des difficultés plus prononcées. Elle est établie pour les dérivés benzylidè-

niques (18), (19), (21), (22) par comparaison des déplacements chimiques de leurs protons portés par le cycle furannique avec ceux des dérivés méthyléniques (15), (16) correspondants en se basant sur le fait que les différences les plus faibles doivent être rencontrées pour les isomères E et que pour les isomères Z on doit s'attendre à un léger blindage de tous ces protons sauf de H-4 qui doit, au contraire, être déblindé.

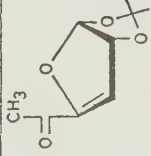
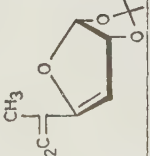
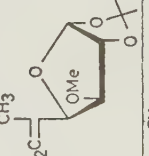
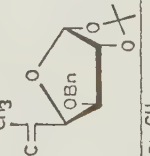
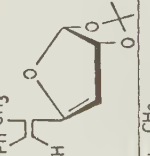
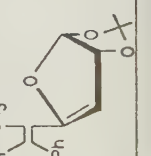
La configuration E du seul isomère (20) formé est établie par la similitude entre les valeurs de τ de H-5 et de H-6, les moins affectées par un changement de configuration en C-4 et celles correspondantes de (21).

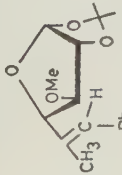
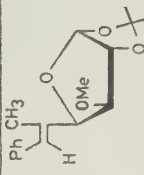
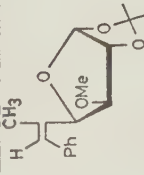
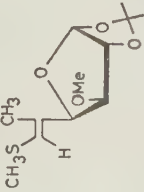
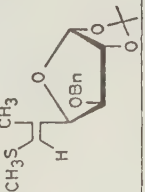
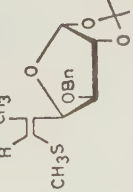
Un autre problème consiste dans la détermination, pour les composés méthyléniques, de l'orientation cis ou trans par rapport à C-4 de chacun des protons du groupement méthylène. Nous appellerons Ha-5' le proton cis et Hb-5' le proton trans.

Pour (15), il est clair que des deux protons méthyléniques c'est Ha-5' qui est le plus déblindé du fait que dans une des deux conformations privilégiées de la molécule, il se trouve dans le plan de la double liaison C-3 - C-4. Pour (16) et (17) la situation est moins nette mais on devrait également s'attendre à ce que Hb-5' soit légèrement plus blindé que Ha-5'.

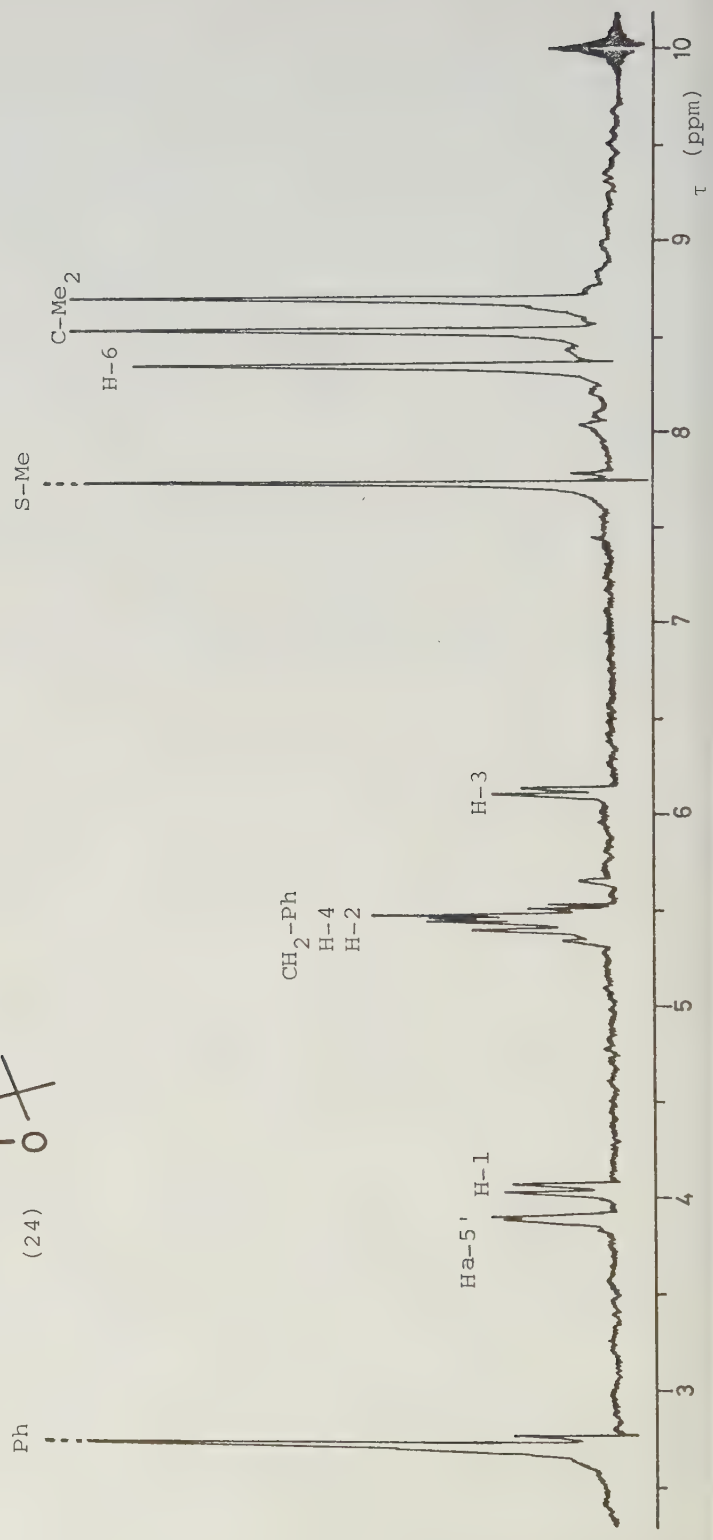
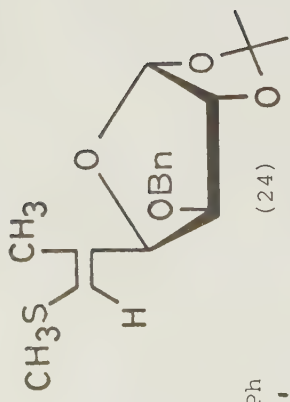
D'autre part, les constantes de couplage $J_{5,6}$ (a et b) des composés méthyléniques s'établissent respectivement ainsi: 0,8 et 1,3 Hz pour (15), 0,8 et 1,2 Hz pour

Déplacements chimiques (τ) et valeurs absolues de constantes de couplage (Hz)

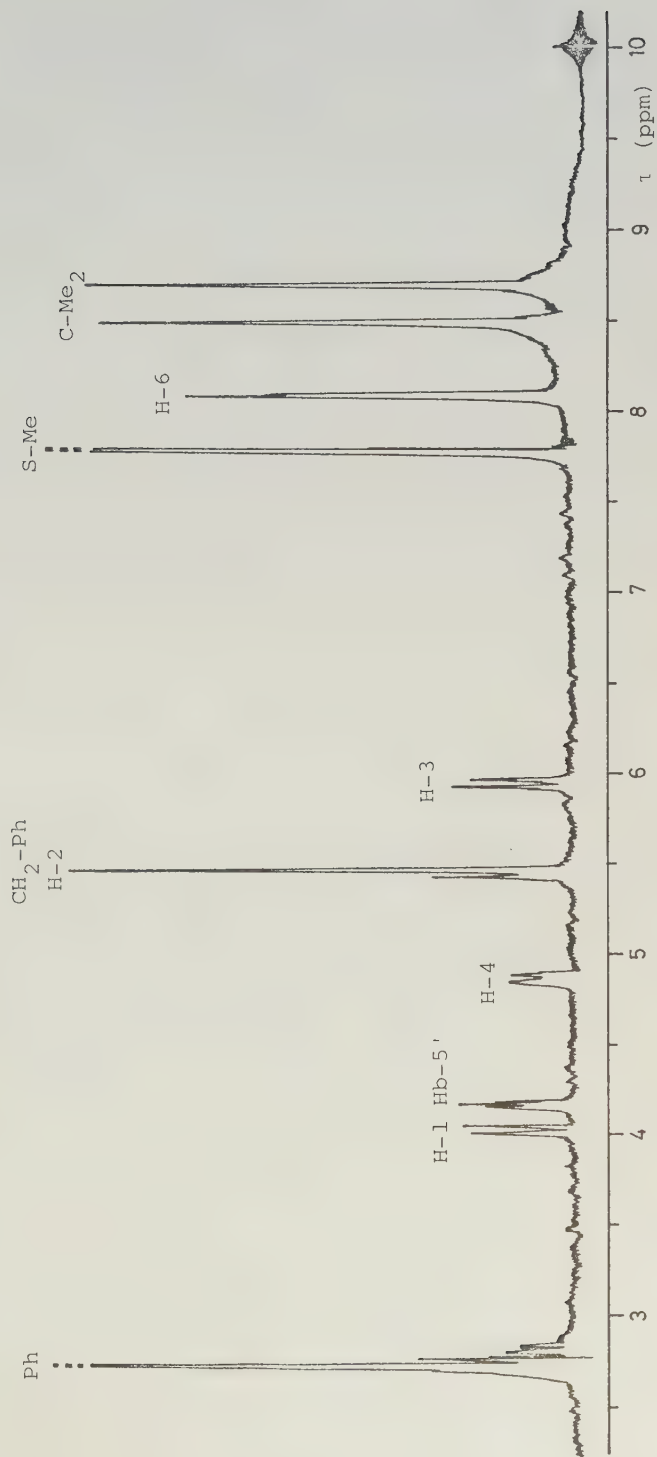
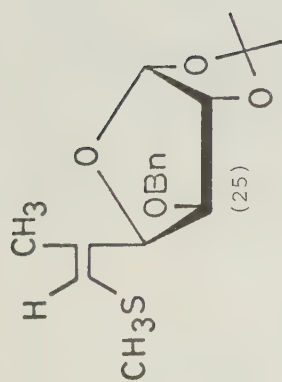
Composé	H-2	H-4	Ha-5'	Hb-5'	H-6	J _{4,5'}	J _{4,5'} ^b	J _{4,6}	J _{5a,5b}	J _{5a,6}	J _{5b,6}
 (14)	4,64				7,66						
 (15)	4,67		4,47	4,89	8,10				1,9	0,8	1,3
 (16)	5,41	5,40	4,83	5,02	8,21	2,0	1,6	0,3	1,8	0,8	1,2
 (17)	5,39	5,39	4,83	5,03	8,30	1,5	1,2	0,5	1,8	0,8	1,0
 (18)	4,63		2,90		7,99					1,2	
 (19)	4,80			3,48	7,97						1,2

Composé	H-2	H-4	Ha-5'	Hb-5''	H-6	J _{4,5a}	J _{4,5b}	J _{4,6}	J _{5a,5b}	J _{5a,6}	J _{5b,6}
 (20)	5,42	5,66	3,31		8,09	1,3		0,2		1,3	
 (21)	5,40	5,32	3,31		8,12	1,8		0,4		1,4	
 (22)	5,49	4,95		3,48	8,00			0,9 0,2			1,3
 (23)	5,44	5,44	3,92		8,28	1,5		1,0		1,0	
 (24)	5,40	5,44	3,88		8,33	1,5		0,6		1,1	
 (25)	5,43	4,86		4,16	8,07			1,3 0,5			1,3

Spectre rmn de:



Spectre rnmn de:



(16), 0,8 et 1,0 Hz pour (17). Il est peu probable que des variations de structure au niveau du cycle furannique amènent des modifications considérables de ces couplages et l'on peut étendre aux composés (16) et (17) l'attribution faite avec fiabilité pour (15).

Ce serait donc, dans tous les cas, Ha-5' qui serait celui des deux protons méthyléniques le plus déblindé et le plus faiblement couplé avec H-6. Pour vérifier cette attribution, nous avons effectué sur (15), (16) et (17) des mesures d'effet Overhauser nucléaire. Lorsqu'on irradie H-6, c'est toujours l'intégrale du signal correspondant à Hb-5' qui est la plus affectée. Cela établit la configuration des protons méthyléniques.

Ainsi, en ce qui concerne les couplages allyliques $J_{4,5'}$, le couplage cisoïde 4,5'a est, dans cette série, plus élevé, en valeur absolue, que le couplage transoïde. Cette situation qui est parfois rencontrée /39/ est en désaccord avec les relations proposées par Newsoroff et Sternhell /40/.

L'effet Overhauser nucléaire mesuré également sur les composés méthylthiométhyléniques des séries O-méthyle et O-benzyle a confirmé l'attribution faite auparavant par comparaison des valeurs de déplacements chimiques et de constantes de couplage.

Ces expériences ont été effectuées sur des solutions, dégazées par barbotage d'argon, des composés (15), (16), (17), (23), (24) et (25). Pour chaque expérience

douze à vingt mesures ont été réalisées et les résultats soumis à l'analyse statistique (test T de Student /41/). Nous donnons ci-dessous les intervalles de confiance calculés pour une probabilité de 95%:

composé	Ha-5'	Hb-5'	augmentation moyenne (%)
(15)	6,67 $\pm$ 0,16	8,62 $\pm$ 0,45	29
(16)	8,71 $\pm$ 0,35	9,97 $\pm$ 0,41	14
(17)	3,87 $\pm$ 0,25	4,61 $\pm$ 0,24	19

2.6 Etude conformationnelle

2.6.1. Introduction

L'attribution des conformations s'effectue par l'étude des constantes de couplage entre protons vici-
naux. La relation de Karplus /42/ permet ensuite d'es-
timer l'angle que font les divers protons entre eux:

$$J = J_O \cos^2 \theta - 0,28$$

$$J_O = 8,5 \text{ Hz si } 0^\circ < \theta < 90^\circ$$

$$J_O = 9,5 \text{ Hz si } 90^\circ < \theta < 180^\circ$$

La conformation moyenne de la molécule est alors déduite de ces diverses valeurs d'angle au moyen de modèles moléculaires.

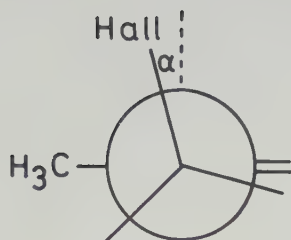
La nomenclature de Stoddart /43/ est utilisée pour caractériser les divers états conformationnels du cycle furannique.

2.6.2. Conformation au niveau de la liaison C-4 - C-5

La conformation au niveau de la liaison C-4 - C-5 est, elle, beaucoup plus délicate à établir et nous ne disposons pour ce faire que de la constante allylique $J_{4,5}'$.

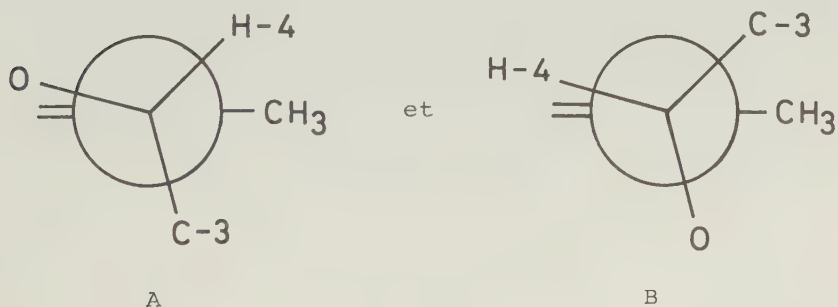
Dans le cas des alcènes obtenus à partir d'aldéhydes, homologues inférieurs de nos cétones, la conformation a été établie sur la base de la constante allylique $J_{4,5}'$, de la constante vicinale $J_{4,5}$, du déplacement chimique du proton H-5 et de la corrélation de ces trois paramètres /44/.

Rappelons que la relation entre la constante de couplage allylique et l'angle formé par la perpendiculaire au plan de la double liaison et l'hydrogène allylique:



a été établie par Newsoroff et Sternhell /40/ en particulier.

Il est reconnu /39/, /45/ que la double liaison choisit de préférence une des trois conformations éclipsées possibles et que, pour des raisons stériques, deux seulement contribuent de manière significative à l'équilibre dans le cas de nos composés:



La constante de couplage mesurée est alors la moyenne pondérée de celles attachées à chacun de ces deux états A et B. Il est ainsi possible d'estimer les populations respectives de chacune de ces conformations:

$$J_{\text{obs}} = A \cdot J_A + (1-A) \cdot J_B$$

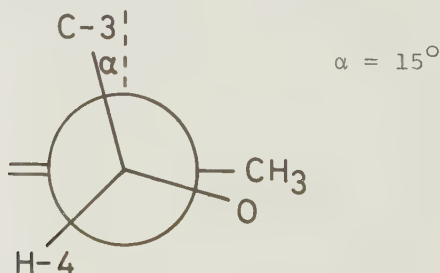
A et B = fractions molaires

$$B = (1-A)$$

Les résultats obtenus sont valables pour les alcènes méthyléniques et les isomères E des dérivés benzylidéniques et méthylthiométhyléniques.

Les deux conformations éclipsées sont par contre exclues dans le composé de configuration Z méthylthiométhylénique qui porte un groupement volumineux sur le carbone 5' comme semble le suggérer la forte différence de pouvoir rotatoire existant entre les deux isomères des alcènes méthylthiométhyléniques 3-O-benzyle.

Il nous faut donc admettre une conformation décalée pour ce dérivé, ce qui est en accord avec la valeur de l'angle correspondant à la constante de couplage allylique mesurée (1,3 Hz) qui exclut une conformation éclipsée au profit d'un état conformationnel décalé, reproductible sur un modèle moléculaire:

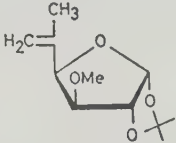
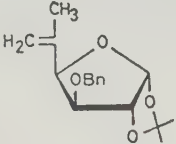
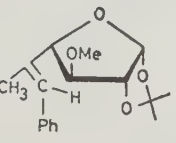
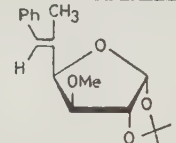
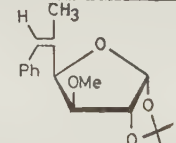
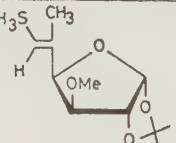
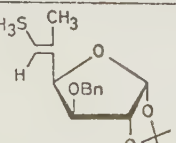
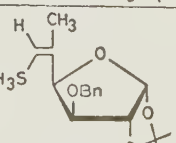


Pour le dérivé benzylidénique Z, l'examen du modèle moléculaire indique que la conformation B ne peut être formellement exclue pour des raisons stériques. Dans l'ignorance du signe de la constante de couplage ($|J_{4,5}| = 0,9 \text{ Hz}$), on ne peut trancher entre la conformation B et une conformation légèrement décalée ($\alpha \approx 10^\circ$).

Les valeurs absolues des constantes de couplage allyliques des composés concernés sont rassemblées dans le tableau de la page 102. C'est sur la base de ces données que nous proposons une position de l'équilibre conformationnel de ceux de ces produits portant un hydrogène vinylique en cis du reste glycosyle.

Plusieurs lois de corrélation entre α et 4J allylique sont disponibles. Nous avons utilisé la plus récente /46/ proposée par Barfield, Spear et Sternhell.

Il n'empêche que les différences relevées par les auteurs entre les valeurs calculées et les valeurs expérimentales sont relativement importantes, particulièrement pour les couplages transoïdes. Il faut donc considérer les pourcentages de population donnés dans le tableau de la page 102 comme approximatifs.

Composé	$J_{4,5'a}$	$J_{4,5'b}$	% A	% B
(16) 	2,0 Hz	1,6 Hz	100	0
(17) 	1,5 Hz	1,2 Hz	70 (80)*	30 (20)*
(20) 	1,3 Hz		55	45
(21) 	1,8 Hz		85	15
(22) 		0,9 Hz		
(23) 	1,5 Hz		70	30
(24) 	1,5 Hz		70	30
(25) 		1,3 Hz		

* calcul effectué avec H transoïde

$$\begin{array}{l} \text{Pour } J_{4,5'a} \\ \text{(cisoïde)} \end{array} \quad J_{\text{obs}} = -0,43^*B - 1,98^*(1-B)$$

$$\begin{array}{l} \text{Pour } J_{4,5'b} \\ \text{(transoïde)} \end{array} \quad J_{\text{obs}} = -0,04^*B - 1,45^*(1-B)$$

* valeurs lues sur le diagramme en fonction des angles correspondant aux deux conformations A et B.

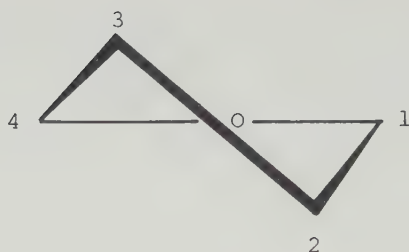
2.6.3. Conformation du cycle furannique

2.6.3.1. Cas des composés de configuration xylo

La conformation des cétones de départ est *grosso modo* conservée dans les dérivés qui résultent de la simple alkylidénation du carbonyle.

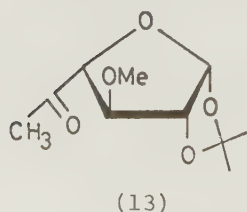
Nos observations concordent avec celles d'Abraham /47/ qui, pour des valeurs de constantes de couplage proches des nôtres, attribue une conformation 3T_2 aux composés de configuration gluco portant un isopropyli-dène en 1,2.

Nos produits de configuration xylo (configurations gluco et xylo identiques au niveau du cycle furannique dans notre cas) semblent également adopter un état moyen proche de 3T_2 :



2.6.3.2. Cas des composés de configuration arabino

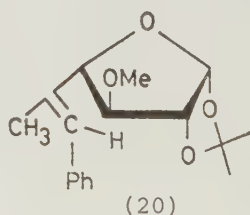
Nos deux uniques représentants de cette configuration doivent *a priori* se trouver dans des états conformationnels différents si l'on examine leurs constantes de couplage respectives encore que la présence du carbonyle ait une influence notable sur la valeur de la constante $J_{3,4}$ en tout cas :



$$J_{2,3} = 0,5 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4} = 1,2 \text{ Hz}$$

et

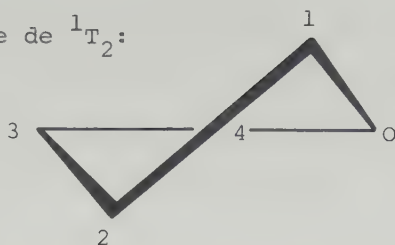


$$J_{2,3} = 1,2 \text{ Hz}$$

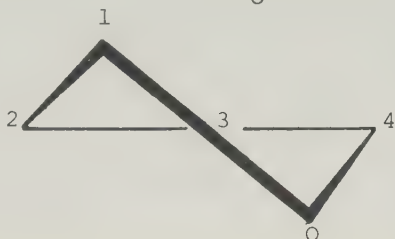
$$J_{3,4} = 4,9 \text{ Hz}$$

Ces constantes sont, pour le composé (20) proches de celles rencontrées pour un dérivé de configuration galacto ($J_{2,3} = 1,4 \text{ Hz}$, $J_{3,4} = 4,3 \text{ Hz}$) auquel Bourgeois /1/ attribue la conformation 1E . Dans notre cas, la conformation

moyenne doit être proche de 1T_2 :



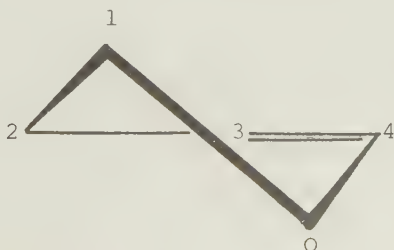
Pour le produit (13), la conformation la plus vraisemblable doit se situer aux environs de 1T_0 :



2.6.3.3. Cas des composés de configuration glycéro

La conformation proposée par les valeurs d'angle calculées à partir des constantes de couplage se distingue par l'existence d'une forte tension due, entre autres facteurs, à la présence de deux carbones hybridés sp^2 à l'intérieur du cycle.

Tous ces composés doivent se situer dans le même secteur conformationnel moyen, voisin de 1T_0 ou 1E :



La reconstitution de la conformation calculée sur un modèle moléculaire s'avère difficile, image de la forte tension qui doit exister dans ce cycle, bien que des facteurs liés à l'hybridation altèrent certainement la relation entre angles et constantes de couplage.

2.7 Réactions négatives

Nous ne mentionnerons pas ici les divers essais qui n'ont amené que des résultats peu interprétables ou trop limités.

Il est par contre intéressant de relever l'inertie de nos cétones vis à vis de certains types d'ylides. S'il est aisément compréhensible que le cyanométhylène-triphénylphosphorane, ylides stabilisé, ne réagisse pas sur nos céto-sucres à carbonyle exocyclique, il est beaucoup plus surprenant de constater que le méthylthiométhylènetriphénylphosphorane ne réagisse que dans certaines conditions et qu'aucune réaction n'ait jamais été décelée lors de l'emploi de l'ylide difluorométhylénique.

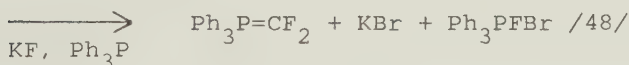
Si le méthylthiométhylènetriphénylphosphorane peut être situé sans problème dans la classe des ylides moyennement stabilisés, il n'en va pas de même avec le difluorométhylènetriphénylphosphorane qui, bien qu'il soit en principe classé dans la catégorie des ylides non stabilisés, subit l'effet fortement inductif attracteur des

deux atomes de fluor qui créent ainsi une certaine délocalisation de la charge négative portée par le carbone, ce qui devrait permettre alors de situer cet ylides dans une classe intermédiaire.

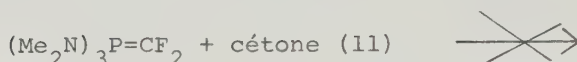
Le benzylidènetriphénylphosphorane, peut-être le plus stabilisé de sa catégorie, a toujours réagi quelles que soient les conditions.

Tout ceci montre bien que la plus ou moins grande stabilisation de ces réactifs n'est pas le seul critère qui permette de décréter si une réaction aura lieu ou non.

Ainsi, le remplacement des trois groupes phényles situés sur le phosphore par trois groupements diméthylamino, ce qui devrait amener une moins grande stabilisation de l'ylide, n'a pas provoqué une amélioration de sa réactivité:



Pas de changement, même après deux jours de réaction.



aucun résultat après 18 h ni après augmentation de la température à 50°C pendant 24 h et adjonction d'un équivalent d'acide benzoïque suivie de 48 nouvelles heures de réaction à 50°C.

2.8. Discussion

Nous allons tenter dans ce paragraphe de donner une explication d'ensemble des divers phénomènes observés lors de la réaction de Wittig appliquée à nos céto-sucres, à la lumière de nos observations et des résultats obtenus lors de travaux analogues, par Bourgeois /1/ en particulier.

2.8.1. Absence de réaction

L'inertie réactionnelle de nos substrats avec l'ylide cyanométhylènetriphénylphosphorane peut être

expliquée par la grande stabilité de ce réactif qui sera d'autant moins enclin à réagir sur le carbonyle que celui-ci, situé sur une chaîne linéaire, n'est pas l'objet de tensions qui peuvent exister s'il fait partie d'un système cyclique.

Cette dernière raison est également valable pour rendre en partie compte de l'inertie manifestée par la cétone (11) à l'encontre du difluorométhylènetriphénylphosphorane. Si ce dernier n'est pas stabilisé par résonance, l'effet électroattracteur du fluor doit certainement diminuer, dans une mesure appréciable, la capacité nucléophile de ce réactif.

Tout ceci nous incite à penser que, dans notre cas, la stabilisation de l'ylide par résonance ne diminue en rien sa capacité réactive alors qu'un effet inductif attracteur inhibe fortement sa réactivité.

Il est en effet significatif que le benzylidène-triphénylphosphorane, ylide moyennement stabilisé et dans lequel existe une forte résonance, réagisse dans tous les cas alors que le difluorométhylènetriphénylphosphorane, ylide non stabilisé mais siège de grands effets inductifs, fasse montre d'une si remarquable passivité.

2.8.2. Isomérisie géométrique

Dans tous les cas où une isomérisie géométrique est

possible, nous obtenons une proportion d'isomère E variable mais toujours supérieure à celle de Z.

Quelles que soient les conditions en effet, nous avons toujours la présence d'un des facteurs (voir 2.2. 2.1.), solvant polaire ou cation Li^+ , qui stabilisent la bétaine et permettent ainsi son équilibration par réversion; condition propice à un certain contrôle thermodynamique de la réaction.

Il est difficile de rendre compte des différences observées dans la répartition des isomères, non seulement lorsque des ylides de la même classe sont utilisés, ou quand les deux cétones différemment substituées en C-3 sont mises en réaction, mais également lorsqu'une expérience est répétée dans des conditions identiques.

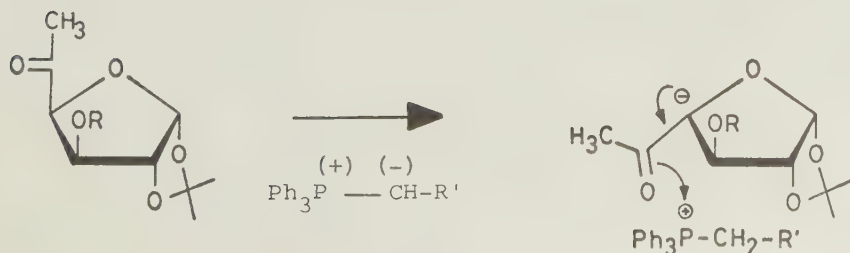
Ces fluctuations, qui peuvent parfois être importantes, résultent de changements minimes du milieu réactionnel et ont souvent été relevées dans la littérature /50/; Chalet /2/ et Bourgeois /1/ en ont également pris note lors de travaux dans un domaine proche du nôtre. Ce sont elles, certainement, qui peuvent expliquer l'obtention d'un seul isomère (E) lorsque le méthylthiométhylènetriphénylphosphorane réagit avec la cétone (11) alors que, dans des conditions identiques, un mélange des isomères E et Z, très enrichi en E toutefois, est obtenu lorsque ce même ylides réagit sur la cétone (12).

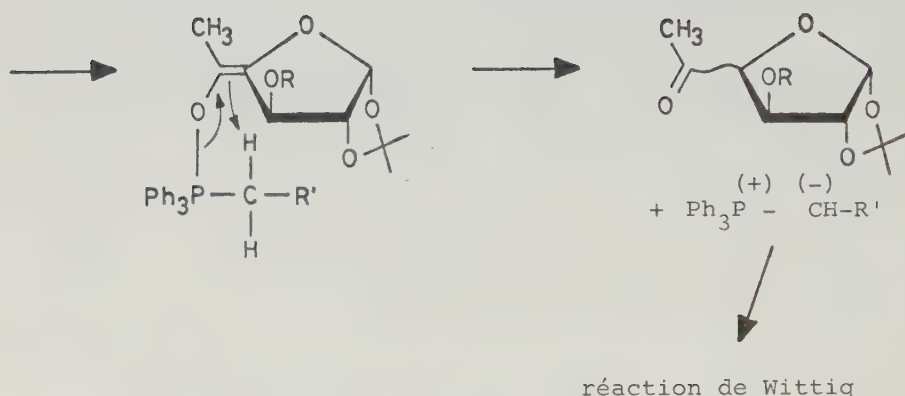
2.8.3. Epimérisation en C-4

Nous avons déjà mentionné le fait (voir 2.2.2.1.) que cette réaction ne pouvait avoir lieu que si un ylides moyennement stabilisé était utilisé en milieu polaire; ceci corrobore nos observations puisque c'est l'utilisation du benzylidènetriphénylphosphorane qui nous a permis d'obtenir notre unique produit épimérisé (20). Rappelons que l'emploi du méthylthiométhylènetriphénylphosphorane, autre ylides moyennement stabilisé, avait, dans des conditions propices à l'épimérisation, amené une dégradation complète de la cétone (11) et, à conditions égales, une absence totale de réaction avec le céto-sucre (12). Nous ne sommes pas en mesure de donner une explication valable du comportement particulier de cet ylides.

Rappelons que le mécanisme proposé pour l'inversion prévoit l'arrachement du proton situé en position α du carbonyle, puis refixation de ce même proton après passage de la molécule par un intermédiaire de type énolate, ce qui permettra l'obtention de deux cétones épimériques:

Mécanisme A

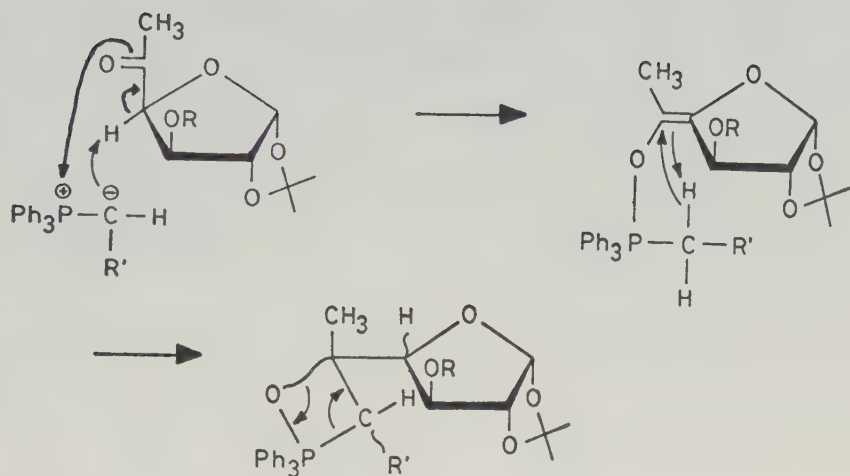




Pour notre part, nous proposons un mécanisme B qui tiendrait compte du fait que jamais nous n'avons mis en évidence, dans les divers milieux réactionnels, la présence de la cétone épimérisée. De plus, le fait que l'épimérisation soit rarement rencontrée semble également suggérer que la reprotonation ne peut s'effectuer que difficilement. Aucune aide ne peut par ailleurs être attendue des solvants utilisés, tous aprotiques.

Le mécanisme suggéré, tient également compte du fait que la dilution rend peu probable la reprotonation par une autre molécule d'ylide. Il implique la formation d'un ester énolique suffisamment stable pour que la réaction d'élimination simple ne soit pas la seule possible:

Mécanisme B



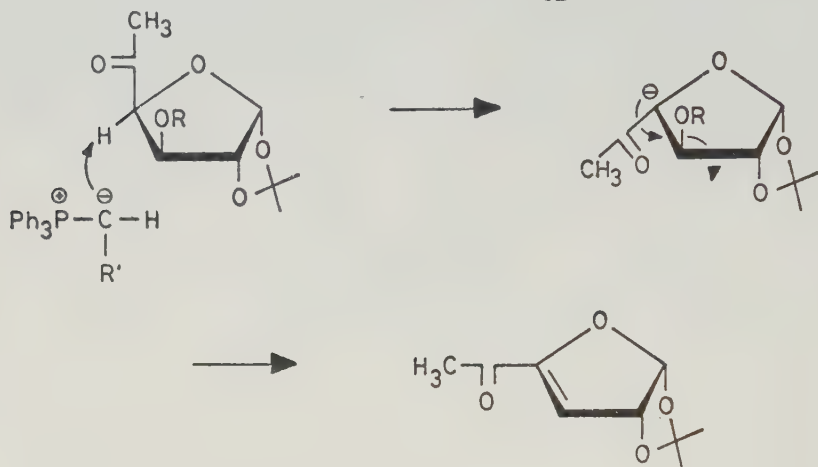
Une équilibration ante-réactionnelle de la cétone, tout comme celle, post-réactionnelle, de l'alcène formé sont, par ailleurs, en principe exclues (voir 2.2.2.1.).

2.8.4. Elimination simple

Cette réaction qui, pensions-nous au départ, ne pouvait se dérouler que dans des conditions identiques à celles qui permettent l'épimérisation, est en fait très générale et est observable lorsque chacune des deux cétones (11) et (12) et chacun des trois ylides (méthylénique, benzyldénique et méthylthiométhylénique) sont employés aussi bien en milieu polaire qu'apolaire.

L'élimination a lieu concurremment à l'épimérisation uniquement lorsque l'ylide est moyennement stabilisé et le milieu polaire.

L'universalité de cette réaction semble indiquer que la nature du nucléofuge ne joue aucun rôle, ce qui plaiderait en faveur d'un mécanisme $E1_{CB}$:



Seule l'élimination est possible en milieu polaire lorsqu'un ylde non stabilisé est utilisé. En effet, l'acide conjugué de ce réactif est beaucoup trop faible pour qu'une reprotonation soit possible.

2.8.5. Alkylidénation simple

En milieu apolaire, la moindre stabilisation du carbanion de l'ylde augmente son caractère basique. Il peut paraître surprenant que ce soient justement ces conditions qui favorisent au mieux l'alkylidénation non accompagnée d'épimérisation ou d'élimination.

La présence du cation Li^+ peut certainement rendre compte de ce phénomène; on pourrait admettre, comme cela

a déjà été suggéré (voir 2.2.2.1.), que cette particule est capable de complexer fortement un ylides dans lequel la charge négative est très localisée alors que ce pouvoir complexant serait beaucoup plus atténué si cette charge est répartie.

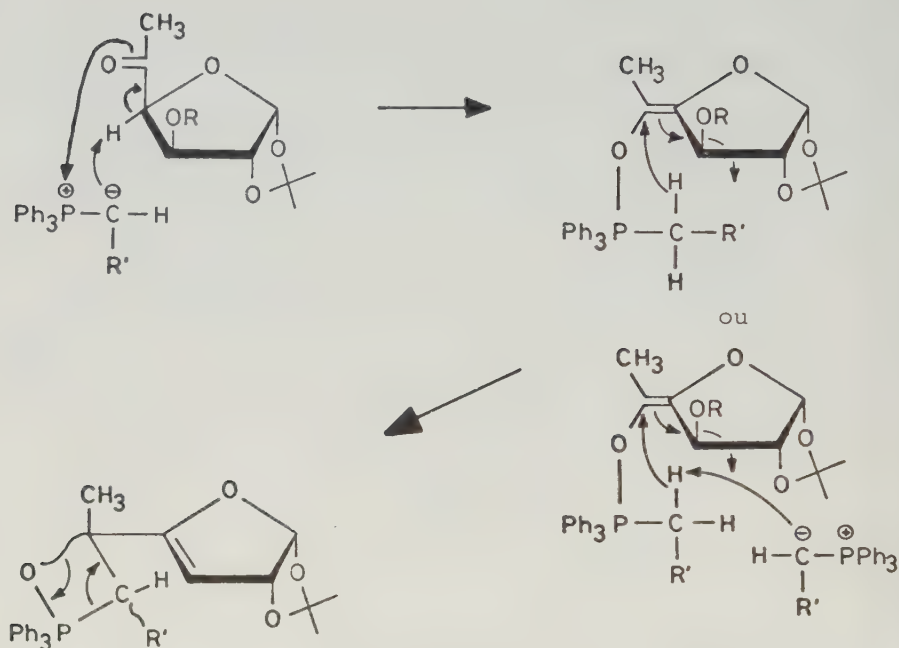
Cette explication a l'avantage de rendre compte des résultats obtenus: alkyldénation simple avec le méthylthiométhylènetriphénylphosphorane et le méthylènetriphénylphosphorane, élimination simple ou élimination - alkyldénation avec le benzylidènetriphénylphosphorane.

2.8.6. Alkyldénation - élimination

L'élimination simple se déroule, comme nous venons de le voir, le plus souvent dans un solvant apolaire alors que l'alkyldénation - élimination est, elle, observable plutôt en milieu polaire.

Elle doit s'effectuer par un mécanisme très élaboré. En effet, si l'élimination a lieu d'abord, on obtient une cétone conjuguée qui est en principe inerte vis à vis d'un ylides dans les conditions habituelles; si c'est l'alkyldénation qui se produit en premier lieu, l'acidité du proton H-4 devient alors beaucoup trop faible pour que son arrachement soit possible, surtout en milieu polaire.

Force nous est donc d'admettre un mécanisme concerté qui implique la simultanéité des deux réactions:



Ici également, de très légères variations des conditions expérimentales suffisent à amener de grandes fluctuations dans la proportion des divers produits obtenus, principalement lorsque l'ylide benzyldénique réagit avec la cétone (11) en milieu polaire puisque nous obtenons dans ce cas des produits résultant d'une alkyldénation - élimination, d'une épimérisation, d'une alkyldénation simple et également d'une élimination simple.

2.8.7. Réactions des cétones α tosylées avec les ylides

Nous avons déjà signalé les résultats difficilement interprétables obtenus avec ce type de substrats.

Rappelons qu'à l'exception du cyanométhylènetriphénylphosphorane qui ne réagit pas, tous les ylides utilisés semblent se comporter comme des nucléophiles ordinaires puisque l'examen des produits bruts de réaction montre la disparition du groupement tosyle et la rémanence du carbonyle.

PARTIE EXPERIMENTALE II

Généralités:

Les évaporations sont effectuées à l'aide d'un évaporateur rotatif à des températures ne dépassant pas 40°C.

Pour les chromatographies analytiques sur couche mince (ccm), on utilise des plaques de 7,5 sur 2,5 cm, recouvertes d'une couche de 0,25 mm d'épaisseur de silicagel "HF 254" Merck activé à 110°C. La distance de migration du solvant est de 6 cm.

Solvants utilisés:

A: hexane - acétate d'éthyle 2-1 (v/v)

B: hexane - acétate d'éthyle 1-1 (v/v)

C: hexane - éther 1-1 (v/v)

D: éther diisopropylique - méthanol 2-1 (v/v)

E: éther - hexane 2-1 (v/v)

La révélation des taches s'effectue au moyen d'une lampe UV (254 nm) 1), par pulvérisation d'une solution de 0,05% de permanganate de potassium 2) et par l'action du réactif

phosphomolybdique 3) obtenu en mélangeant 50 g de molybdate d'ammonium, 50 ml d'acide phosphorique, 50 ml d'acide sulfurique et en complétant à 1 l avec de l'eau; après traitement les plaques doivent être chauffées à 110-140°C.

Les chromatographies sur couche préparative (ccp) sont exécutées sur des plaques de 40 x 20 cm garnies d'une couche de 2 mm d'épaisseur de silicagel.

Les chromatographies gaz - liquide (cgl) analytiques sont réalisées à l'aide d'un chromatographe Perkin Elmer F 11 équipé d'une colonne de 1,8 m de longueur et de 3 mm de diamètre remplie de "néopentylglycolsébacate" 0,5% sur chromosorb G 80-100 mesh. Le volume de rétention du di-O-isopropylidène-1,2-5,6- α -D-glucofurannose sert de référence ($V_{RR} = 1,0$).

Les chromatographies gaz - liquide préparatives sont exécutées sur un Carlo Erba Fractovap C équipé d'une colonne de 3,3 m de longueur et de 5 mm de diamètre garnie de silicone 5% sur chromosorb G 60-80 mesh.

Les points de fusion (F) sont déterminés au moyen d'un microscope sur platine chauffante Mettler FP 52 équipé d'un appareil de lecture Mettler FP 5.

Les pouvoirs rotatoires sont mesurés sur un polarimètre Schmidt et Haensch.

Les spectres infrarouge (ir) sont réalisés sur Perkin Elmer 157 et 357 à l'aide de pastilles de KBr pour les solides et de plaques de NaCl ou de KBr pour les liquides.

Les vibrations caractéristiques des molécules sont indiquées d'abord (λ max en microns) puis celles des autres pics par ordre d'intensité décroissante.

Les spectres ultraviolet (uv) sont effectués sur un spectrophotomètre Unicam SP 800 et sont exprimés en unité de longueur d'onde (λ en nm). Le coefficient d'extinction (ϵ) est estimé par la méthode des tangentes.

Les spectres de masse (sm) sont enregistrés sur un spectrographe Varian SM 1B à 70 eV dans les services du professeur A. Buchs à qui j'adresse mes remerciements.

Les analyses élémentaires (ae) sont réalisées par le Dr K. Eder (Ecole de Chimie, Genève) que je remercie vivement.

Les spectres rmn sont effectués sur les appareils Perkin Elmer R12 et R32 (respectivement à 60 et 90 MHz). L'échelle de τ est utilisée dans la détermination des déplacements chimiques. Les mesures sont effectuées à 35°C avec des solutions à environ 10% dans le chloroforme- d , contenant 2-3% de tetraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence (τ TMS = 10).

Les attributions sont vérifiées par double résonance et les constantes de couplage mesurées sur des expansions du spectre. Abréviations utilisées: s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, p = proton, l = large.

O-benzyl-3-O-isopropylidène-1,2-O-tosyl-6- α -D-gluco-
furannose /34/ (2)

6,2 g (20 mmol) d'O-benzyl-3-O-isopropylidène-1,2- α -D-glucofurannose /32/ dans 15 ml de chloroforme et 4,5 g (23,6 mmol) de chlorure de tosyne dans 10 ml de pyridine sont mis en réaction comme pour la préparation de (1). On obtient 8,8 g (95%) de produit.

O-benzyl-3-O-isopropylidène-1,2-O-tosyl-6- α -D-xylo-hexo-
furannosul-5-ose /34/ (4)

16,3 g (35,1 mmol) de (2) dans 25 ml de DMF et 4,5 g (31,7 mmol) de pentoxyde de phosphore dans 7 ml de DMSO et 60 ml de DMF sont traités comme pour la préparation de (3). On obtient 13,3 g (82%) de produit.

Désoxy-6-O-isopropylidène-1,2-O-méthyl-3- β -L-ido
(et α -D-gluco)-furannose (6)

216 mg (8,88 mmol) de magnésium sont placés dans 20 ml d'éther anhydre sous atmosphère d'azote. On ajoute goutte à goutte de l'iodure de méthyle, sous agitation, jusqu'à dis-

parition du magnésium (on attend que la réaction soit effectuée/avant chaque nouvelle adjonction d'iodure de méthyle). On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 1,5 g (7,43 mmol) d'O-isopropylidène-1,2-O-méthyl-3- α -D-xylo-pentodialdo-1,4-furannose /51/ dans 50 ml d'éther anhydre pendant environ 1 heure. On suit la réaction par ccm (solvant B). Après $\frac{1}{2}$ heure on ajoute une solution saturée de chlorure d'ammonium jusqu'à égalité du volume des deux phases, décante et extrait trois fois avec des fractions de 20 ml d'acétate d'éthyle (on vérifie qu'il ne reste plus de produit dans la phase aqueuse, sinon on continue l'extraction). On réunit les phases organiques, les lave une fois avec 30 ml d'eau, sèche (MgSO_4), évaporer et distille ($120^\circ/10^{-3}$ mm Hg). On obtient 1,3 g de sirop (80%). L'échantillon analytique a été obtenu par cgl préparative.

ccm: rf 0,4 (solvant B, réactif 3))

$V_{RR}^{180^\circ}$: 0,361

ir: $\lambda_{\text{max}}^{\text{film}}$ 2,85 (O-H) 3,40 (C-H) 7,27 (CMe_2)

rmn: (90 MHz) (dérivé L-ido) 4,08(d, 1p, $J_{1,2}=3,8$ Hz, H-1)
 5,41(d, 1p, H-2) 5,85 à 6,15(m, 2p, $J_{3,4}=3,0$ Hz, $J_{5,6}=5,4$ Hz, H-4, H-5) 6,30(d, 1p, H-3) 6,61(s, 3p, O-Me) 7,28(sl, 1p, O-H)
 8,52, 8,66(2s, 2x3p, CMe_2) 8,78(d, 3p, H-6)

sm: 203(M^+ - Me.)

ae: calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (218,25) C: 55,03 H: 8,31
 trouvé C: 55,15 H: 8,40

Désoxy-6- O-isopropylidène-1,2- O-méthyl-3- α -D-glucofurannose (7)

163 mg (4,29 mmol) d'hydrure de lithium-aluminium sont placés dans 20 ml d'éther anhydre sous azote. On ajoute goutte à goutte 830 mg (2,14 mmol) d' O-isopropylidène-1,2- O-méthyl-3- O-tosyl-6- α -D-glucofurannose (1) dissous dans 20 ml d'éther anhydre. Après une nuit, on stoppe la réaction par adjonction d'acide chlorhydrique 1 N jusqu'à pH 5-6. On filtre sur büchner, rince la masse avec 10 ml d'acétate d'éthyle, amène les deux phases à égalité de volume avec de l'eau, décante et extrait la phase aqueuse avec trois fois 20 ml d'acétate d'éthyle (on continue l'extraction s'il reste du produit dans la phase aqueuse). On réunit les phases organiques, lave avec 20 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, sèche (MgSO_4) et évapore. On obtient un sirop qu'on distille ($120^\circ/10^{-3}$ mm Hg) pour obtenir 375 mg (80%) d'un produit de pureté analytique.

$[\alpha]_D^{21}$: $-65,9^\circ$ ($c = 2,04$ CHCl_3)

ccm: rf 0,4 (solvant B, réactif 3))

$V_{RR}^{160^\circ}$: 0,325

ir: $\lambda_{\text{max}}^{\text{film}}$ 2,90 (O-H) 3,41 (C-H) 7,28 (CMe_2)
3,41, 7,28, 6,85, 9,24, 9,76, 8,85, 8,57, 8,47,
8,22, 7,94

rmn: (90 MHz) 4,07(d, lp, $J_{1,2}=4,0$ Hz, H-1) 5,42(d, lp,

H-2) 5,80 à 6,15(m, 3p, $J_{4,5}=6,0$ Hz, $J_{5,6}=6,0$ Hz, H-3, H-4, H-5) 6,55(s, 3p, O-Me)
 7,50(s1, 1p, O-H) 8,52, 8,66(2s, 2x3p, CMe₂)
 8,70(d, 3p, H-6)

sm: 113(100), 87(94), 43(91), 85(76), 59(73), 142(41),
 58(32), 173(29), 73(26), 45(24), 203(M⁺ - Me.) (18)

ae: calculé pour C₁₀H₁₈O₅ (218,25) C: 55,03 H: 8,31
 trouvé C: 55,09 H: 8,38

O-acétyl-5 -désoxy-6 - O-isopropylidène-1,2 - O-méthyl-3-
 α -D-glucofurannose (8)

600 mg (2,75 mmol) de (7) sont dissous dans un mélange de 11 ml de pyridine et 6 ml (6,5 g, 63,6 mmol) d'anhydride acétique. La réaction est stoppée après 12 heures par adjonction de 10 ml d'eau. La solution est extraite avec trois fois 30 ml de chloroforme après que la phase aqueuse ait été amenée à un pH de 5-6 au moyen d'acide chlorhydrique 1 N. Les phases organiques assemblées sont lavées plusieurs fois avec 20 ml d'acide chlorhydrique 1 N jusqu'à ce que la phase aqueuse reste acide après lavage. La solution organique est encore lavée une fois avec 20 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchée (MgSO₄), évaporée et distillée (100°/10⁻² mm Hg). On obtient 610 mg (85%) de sirop de pureté analytique.

$[\alpha]_D^{21}$: $-28,4^\circ$ ($c = 0,95$ CHCl_3)

ccm: rf 0,4 (solvant A, réactif 3))

$V_{RR}^{160^\circ}$: 0,340

ir: $\lambda_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3,34 (C-H) 5,75 (C=O) 7,27 (CMe_2)

8,05, 9,35, 9,82, 5,75, 7,27, 8,85, 8,55,

3,34, 3,41, 11,76

rmn: (90 MHz) 4,11(d, 1p, $J_{1,2}=3,9$ Hz, H-1) 4,87(dq, 1p,
 $J_{4,5}=8,0$ Hz, $J_{5,6}=6,0$ Hz, H-5) 5,45(d, 1p,
 H-2) 5,89(dd, 1p, $J_{3,4}=3,8$ Hz, H-4) 6,30
 (d, 1p, H-3) 6,64(s, 3p, O-Me) 7,97(s, 3p,
 Ac) 8,49, 8,67(2s, 2x3p, CMe_2) 8,66(d, 3p,
 H-6)

sm: 43(100), 85(63), 117(53), 87(49), 59(42), 101(28),
 173(23), 73(21), 58(20), 69(18), 245($\text{M}^+ - \text{Me}.$) (14)

ae: calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (260,29) C: 55,37 H: 7,74
 trouvé C: 55,58 H: 7,88

Désoxy-6 - O-isopropylidène-1,2- O-méthyl-3- α -D-xylo-
hexofurannosul-5-ose (11)

A une solution de 4,5 g (27 mmol) de tétr oxyde de ruthé-
 nium dans 150 ml de chlorure de méthylène distillé prépa-
 rée selon /33/, on ajoute une solution de 1,3 g (5,96
 mmol) de (7) dans 50 ml de chlorure de méthylène.

On suit la réaction par ccm (solvant A). Après $\frac{1}{2}$ heure,
 on ajoute de l'isopropanol jusqu'à disparition du tétro-

xyde de ruthénium en excès (environ 20 ml), on filtre, évapore et distille ($100^{\circ}/10^{-2}$ mm Hg). On obtient 1,06 g (82%) de cristaux de pureté analytique.

$[\alpha]_D^{22}$: $-101,3^{\circ}$ ($c = 1,71$ EtOH)

ccm: rf 0,45 (solvant A, réactif 3))

F: 40,4 - 42,5 $^{\circ}$

$V_{RR}^{160^{\circ}}$: 0,183

ir: $\lambda_{\max}^{KBr}$ 3,35 (C-H) 5,82 (C=O) 7,25 (CMe₂)
9,26, 9,76, 8,85, 5,82, 8,20, 8,56
7,25, 7,36, 3,35, 3,40

rmn: (90 MHz) 3,96(d, 1p, $J_{1,2}=3,9$ Hz, H-1) 5,42(d, 2p, $J_{3,4}=3,9$ Hz, H-2, H-4) 5,98(d, 1p, H-3)
6,65(s, 3p, O-Me) 7,78(s, 3p, H-6) 8,53, 8,67(2s, 2x3p, CMe₂)

sm: 173(100), 85(96), 87(92), 43(54), 59(35), 113(25),
115(23), 57(8), 201(M⁺- Me.) (8), 58(7), 174(7),
216(M⁺) (0,1)

ae: calculé pour C₁₀H₁₆O₅ (216,24) C: 55,55 H: 7,46
trouvé C: 55,26 H: 7,68

O-benzyl-3-désoxy-6-O-isopropylidène-1,2- α -D-xylo-
hexofurannosul-5-ose (12)

A la solution de 6,42 g (21,8 mmol) de produit (10) dans 24 ml de DMSO et 7 ml de benzène, sont ajoutés 1,5 ml de pyridine, 0,8 ml d'acide phosphorique et 18,3 g (82 mmol) de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC). Après une nuit,

la réaction est stoppée par l'adjonction d'une solution de 15 g d'acide oxalique dans 40 ml de méthanol. La suspension est agitée 1 heure et filtrée. On lave le précipité avec 10 ml d'éther et le filtrat avec trois fois 25 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite avec quatre fois 40 ml d'acétate d'éthyle. On réunit les phases organiques, sèche (MgSO_4) et évapore. On dissout ensuite le résidu dans 40 ml d'acétone, filtre, évapore et répète deux fois cette dernière opération. Par distillation ($170^\circ/10^{-5}$ mm Hg), on récolte 3,12 g (49%) d'un sirop qui cristallise.

Didésoxy-3,6 - O-isopropylidène-1,2 - α -D-glycéro-hexéno-3-furannosul-5-ose (14)

Une solution de 300 mg (5,56 mmol) de méthylate de sodium dans 5 ml de méthanol est ajoutée goutte à goutte à une solution de 600 mg (2,78 mmol) de (11) dans 10 ml de méthanol. La réaction est stoppée après 24 heures par l'adjonction d'acide chlorhydrique 1 N jusqu'à neutralité. Le mélange est évaporé à sec, repris par 10 ml d'eau et extrait avec trois fois 10 ml d'éther. Les extraits étherés rassemblés, lavés avec 10 ml d'eau, séchés (MgSO_4), évaporés et distillés ($40^\circ/10^{-3}$ mm Hg) donnent 170 mg (33%) de cristaux.

$[\alpha]_D^{29}$: $-45,6^\circ$ ($c = 1,08$ EtOH)

ccm: rf 0,6 (solvant A, réactifs 1), 2), 3))

F: $37,8 - 40,0^\circ$

$V_{RR}^{160^\circ}$: 0,123

ir: $\lambda_{\max}^{KBr}$ 3,42 (C-H) 5,88 (C=O) 6,17 (C=C) 7,25 (CMe₂)
3,42, 9,57, 8,20, 5,88, 7,25, 8,93, 8,03, 8,60,
6,15, 3,39

uv: $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 265 (4400)

rmn: (90 MHz) 3,87(d, 1p, $J_{1,2}=5,1$ Hz, H-1) 4,03(d, 1p,
 $J_{2,3}=2,6$ Hz, H-3) 4,64(dd, 1p, H-2) 7,66
(s, 3p, H-6) 8,55(s, 6p, CMe₂)

sm: 43(100), 155(23), 84(21), 83(18), 59(12), 85(6),
55(6), 87(5), 127(4), 58(3),184(M⁺) (0,3), 169(M⁺-
Me.) (0,1)

ae: calculé pour C₉H₁₂O₄ (184,19) C: 58,69 H: 6,57
trouvé C: 58,56 H: 6,76

O-isopropylidène-1,2- C-méthylène-5- tridésoxy-3,5,6- α -
D-glycéro-hexéno-3-furannose (15)

Une suspension de 840 mg (21 mmol) d'hydrure de sodium à environ 60% dans 5 ml de DMSO est maintenue à 75° sous atmosphère d'azote pendant 45 minutes. Après refroidissement, on ajoute goutte à goutte une solution de 7,5 g (21 mmol) de bromure de méthyltriphénylphosphonium /52/ dans 30 ml de DMSO. A la solution de méthylènetriphénylphosphorane /53/

ainsi obtenue, on ajoute goutte à goutte à 20° une solution de 1,5 g (6,9 mmol) de (11). Après 1,5 heure, on ajoute 10 g de glace et extrait avec trois fois 20 ml d'éther. Les extraits étherés réunis, séchés (MgSO₄), évaporés à sec sont soumis à une ccp (solvant C) qui fournit 410 mg (32%) de sirop.

$[\alpha]_D^{25}$: -112,0° (c = 1,0 EtOH)

ccm: rf 0,8 (solvant C, réactifs 1), 2), 3))

$V_{RR}^{160^\circ}$: 0,065

ir: $\lambda_{\text{film max}}$ 6,09, 6,25 (C=C) 3,42 (C-H) 7,33 (CMe₂)
9,57, 8,04, 8,82, 9,35, 8,66, 8,28, 7,33,
6,25, 3,42, 9,98

uv: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 243 (4930)

rmn: (90 MHz) 3,92(d, 1p, J_{1,2}=5,1 Hz, H-1) 4,47(sl,
1p, J_{5'a,5'b}=1,9 Hz, J_{5'a,6}=0,8 Hz, Ha-5')
4,67(dd, 1p, J_{2,3}=2,3 Hz, H-2) 4,81(d, 1p,
H-3) 4,89(sl, 1p, J_{5'b,6}=1,3 Hz, Hb-5')
8,10(sl, 3p, H-6) 8,57(s, 6p, CMe₂)

sm: 43(100), 153(99), 95(50), 182(M⁺) (41), 41(40), 96(35)
167(M⁺- Me.) (35), 69(35), 124(34), 58(31)

ae: calculé pour C₁₀H₁₄O₃ (182,22) C: 65,92 H: 7,74
trouvé C: 66,16 H: 7,66

Didésoxy-5,6 - O-isopropylidène-1,2 - O-méthyl-3 - C-méthyl-
lène-5 - α -D-xylo-hexofurannose (16)

A une solution de 7,5 g (21 mmol) de bromure de méthyl-triphénylphosphonium dans 60 ml de benzène anhydre, on ajoute à 0° sous azote 6 ml (environ 20 mmol) d'une suspension à 20-25% de butyllithium dans l'hexane. On porte à 30° et ajoute goutte à goutte une solution de 1,5 g (6,9 mmol) de (11) dans 15 ml de benzène. Après 1,5 heure, on ajoute 10 g de glace et extrait avec trois fois 60 ml d'éther. Les extraits organiques réunis, séchés (MgSO₄), évaporés à sec sont soumis à une ccp (solvant A) qui fournit 450 mg (30%) de sirop.

$[\alpha]_D^{24}$: -71,6° (c = 1,0 EtOH)

ccm: rf 0,6 (solvant A, réactifs 2), 3))

$V_{RR}^{160^\circ}$: 0,118

ir: $\lambda_{\max}^{\text{film}}$ 6,04 (C=C) 3,35 (C-H) 7,22 (CMe₂)
 9,26, 9,71, 8,89, 8,56, 8,21, 7,22,
 3,35, 3,41, 8,37, 11,24

rmn: (90 MHz) 4,04(d, 1p, J_{1,2}=4,0 Hz, H-1) 4,83(sl, 1p, J_{5'a,5'b}=1,8 Hz, J_{4,5'a}=2,0 Hz, J_{5'a,6}=0,8 Hz, Ha-5') 5,02(sl, 1p, J_{4,5'b}=1,6 Hz, J_{5'b,6}=1,2 Hz, Hb-5') 5,40(dl, 1p, J_{3,4}=3,5 Hz, J_{4,6}=0,3 Hz, H-4) 5,41(d, 1p, H-2) 6,25(d, 1p, H-3) 6,61(s, 3p, O-Me) 8,21 (sl, 3p, H-6) 8,49, 8,66(2s, 2x3p, CMe₂)

sm: 85(100), 59(52), 58(27), 43(24), 156(23), 86(18),
129(16), 87(14), 57(13), 199(M⁺- Me.) (10),214
(M⁺) (0,3)

ae: calculé pour C₁₁H₁₈O₄ (214,26) C: 61,66 H: 8,47
trouvé C: 61,61 H: 8,51

O-benzyl-3- didésoxy-5,6- O-isopropylidène-1,2- C-méthylène-5- α -D-xylo-hexofurannose (17)

1,2 g (3,35 mmol) de bromure de méthyltriphénylphosphonium, 0,9 ml (3,19 mmol) de butyllithium et 320 mg (1,1 mmol) de (12) sont mis en réaction selon la technique employée pour (16). On stoppe la réaction après 2 heures et obtient 91 mg (29%) de sirop après ccp (solvant A)

$[\alpha]_D^{24}$: -52,4° (c = 0,9 EtOH)

ccm: rf 0,8 (solvant A, réactifs 2), 3))

$\nu_{RR}^{160^\circ}$: 2,690

ir: $\lambda_{\max}^{\text{film}}$ 6,02 (C=C) 7,23 (CMe₂)
9,28, 9,71, 8,58, 8,21, 7,28, 7,23, 3,41,
3,35, 14,33, 13,53

uv: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 232 (6820)

rmn: (90 MHz) 2,73(s1, 5p, Ph) 4,03(d, 1p, J_{1,2}=3,7 Hz,
H-1) 4,83(s1, 1p, J_{5'a,5'b}=1,8 Hz, J_{5'a,6}=
0,8 Hz, J_{4,5'a}=1,5 Hz, Ha-5') 5,03(s1, 1p,
J_{5'b,6}=1,0 Hz, J_{4,5'b}=1,2 Hz, Hb-5')

5,39(d1, 2p, $J_{3,4}=3,3$ Hz, $J_{4,6}=0,5$ Hz, H-2,
H-4) 5,37, 5,52(AB, 2d, 2p, $J_{A,B}=12,0$ Hz,
CH₂-Ph) 6,07(d, 1p, H-3) 8,30(s1, 3p, H-6)
8,52, 8,69(2s, 2x3p, CMe₂)

sm: 91(100), 129(10), 92(9), 149(5), 161(5), 55(4),

232(3), 275(M⁺-Me.) (3), 162(3), 133(3),290(M⁺) (0,2)

ae: calculé pour C₁₇H₂₂O₄ (290,36) C: 70,32 H: 7,64

trouvé C: 70,44 H: 7,74

(E + Z)-C-benzylidène-5- O-isopropylidène-1,2- tridésoxy-
3,5,6- α -D-glycéro-hexéno-3-furannose (18) (19)

Le traitement de 1,5 g (6,9 mmol) de (11) par 840 mg
(21 mmol) d'hydruure de sodium et 8,16 g (21 mmol) de
chlorure de benzyltriphénylphosphonium /54/ dans du DMSO
selon la technique décrite pour (15) fournit après ccp
(solvant C) 375 mg (21%) d'un mélange sirupeux (58:42)
de E-(18) et Z-(19)

ccm: rf 0,7 (solvant C, réactifs 1), 2), 3))

$V_{RR}^{160^\circ}$: 1,93 pour E-(18) 2,42 pour Z-(19)

ir: $\lambda_{\max}^{\text{film}}$ 6,14, 6,25 (C=C) 6,71, 6,90 (Ph) 3,39 (C-H)
7,30 (CMe₂)

rmn: (90 MHz) E-(18) 2,71(s1, 5p, Ph) 2,90(s1, 1p,

$J_{5'a,6}=1,2$ Hz, Ha-5') 3,89(d, 1p,

$J_{1,2}=5,2$ Hz, H-1) 4,63(dd, 1p,

$J_{2,3}=2,6$ Hz, H-2) 4,72(d, 1p, H-3)
7,99(sl, 3p, H-6) 8,60(s, 6p, CMe₂)

Z-(19) 2,79(sl, 5p, Ph) 3,48(sl, 1p,
 $J_{5'b,6}=1,2$ Hz, Hb-5') 4,06(d, 1p,
 $J_{1,2}=5,2$ Hz, H-1) 4,80(dd, 1p,
 $J_{2,3}=2,6$ Hz, H-2) 5,02(d, 1p, H-3)
7,97(sl, 3p, H-6) 8,52(s, 6p, CMe₂)

sm: 258 (M⁺) 243 (M⁺- Me)

ae: calculé pour C₁₆H₁₈O₃ (258,32) C: 74,40 H: 7,02
trouvé C: 74,38 H: 7,32

E- C-benzylidène-5 - didésoxy-5,6 - O-isopropylidène-1,2 -
O-méthyl-3 - β -L-arabino-hexofurannose (20)

et

(E + Z) - C-benzylidène-5 - didésoxy-5,6-O-isopropylidène-
1,2 - O-méthyl-3 - α -D-xylo-hexofurannose (21) (22)

Obtenus comme décrit pour (18) et (19). On recueille après
ccp 128 mg (6%) de sirop.

ccm: rf 0,55 (solvant C, réactifs 1), 2), 3))

ir: λ ^{film}_{max} 3,41 (C-H) 6,01 (C=C) 6,25, 6,70, 6,90 (Ph)
7,25 (CMe₂)

rmn: (90 MHz)

E-(20) 2,78(s1, 5p, Ph) 3,31(s1, 1p, $J_{4,5'a}=1,3$ Hz,
 $J_{5'a-6}=1,3$ Hz, Ha-5') 4,14(d, 1p, $J_{1,2}=4,1$ Hz,
H-1) 5,42(dd, 1p, $J_{2,3}=1,2$ Hz, H-2) 5,66
(dl, 1p, $J_{3,4}=4,9$ Hz, $J_{4,6}=0,2$ Hz, H-4) 6,23
(dd, 1p, H-3) 6,56(s, 3p, O-Me) 8,09(dl, 3p,
H-6) 8,47, 8,64(2s, 2x3p, CMe₂)

E-(21) 2,74(s1, 5p, Ph) 3,31(s1, 1p, $J_{4,5'a}=1,7$ Hz,
 $J_{5'a,6}=1,4$ Hz, Ha-5') 4,01(d, 1p, $J_{1,2}=3,8$ Hz,
H-1) 5,32(dl, 1p, $J_{3,4}=3,2$ Hz, $J_{4,6}=0,4$ Hz,
H-4) 5,40(d, 1p, H-2) 6,19(d, 1p, H-3)
6,62(s, 3p, O-Me) 8,12(dl, 3p, H-6) 8,47,
8,64(2s, 2x3p, CMe₂)

Z-(22) 2,71(s1, 5p, Ph) 3,48(s1, 1p, $J_{4,5'b}=0,9$ Hz,
 $J_{5'b,6}=1,3$ Hz, Hb-5') 4,09(d, 1p, $J_{1,2}=3,8$ Hz,
H-1) 4,95(dl, 1p, $J_{3,4}=3,2$ Hz, $J_{4,6}=0,2$ Hz,
H-4) 5,49(d, 1p, H-2) 6,31(d, 1p, H-3)
6,54(s, 3p, O-Me) 8,00(dl, 3p, H-6) 8,47
8,64(2s, 2x3p, CMe₂)

sm: 290 (M⁺) 275 (M⁺- Me.)

ae: calculé pour C₁₇H₂₂O₄ (290,36) C: 70,32 H: 7,64

trouvé C: 70,37 H: 7,85

E- Didésoxy-5,6 -O-isopropylidène-1,2 - O-méthyl-3-C-méthylthiométhylène-5 -α -D-xylO-hexofurannose (23)

3,8 ml (13,29 mmol) de butyllithium, 5 g (13,95 mmol) de chlorure de méthylthiométhyltriphénylphosphonium /55/ et 1 g (4,63 mmol) de (11) sont mis en réaction selon la technique employée pour (16). On stoppe la réaction après une nuit et obtient après ccp (solvant A) 155 mg (13%) de sirop.

$[\alpha]_D^{23}$: -81,4° (c = 0,94 CHCl₃)

ccm: rf 0,55 (solvant A, réactifs 1), 2), 3))

$v_{RR}^{160^\circ}$: 1,142

ir: $\lambda_{\max}^{\text{film}}$ 3,41 (C-H) 6,12 (C=C) 7,25 (CMe₂)
3,41, 9,23, 9,76, 3,34, 8,89, 8,56, 7,25,
8,21, 3,52, 8,31

uv: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 229 (6830)

rmn: (90 MHz) 3,92(s1, 1p, $J_{5'a,6}=1,0$ Hz, $J_{4,5'a}=1,5$ Hz, Ha-5') 4,08(d, 1p, $J_{1,2}=3,5$ Hz, H-1)
5,44(d1, 2p, $J_{3,4}=3,0$ Hz, $J_{4,6}=1,0$ Hz, H-2, H-4) 6,29(d, 1p, H-3) 6,65(s, 3p, O-Me)
7,72(s, 3p, S-Me) 8,28(s1, 3p, H-6) 8,50,
8,68(2s, 2x3p, CMe₂)

sm: 116(100), 101(81), 260(M⁺) (32), 87(32), 117(30),
43(19), 85(18), 57(15), 59(14), 213(12), 144(10)
245(M⁺- Me.) (7)

ae: calculé pour C₁₂H₂₀O₄S (260,35) C: 55,36 H: 7,74

S: 12,32

trouvé

C: 55,52 H: 7,94

S: 12,25

E- O-benzyl-3- didésoxy-5,6- O-isopropylidène-1,2-

C-méthylthiométhylène-5- α -D-xyl-o-hexofurannose (24)

3 ml (6,00 mmol) d'une solution de butyllithium 2 N dans l'hexane, 2,21 g (6,16 mmol) de chlorure de méthylthio-méthyltriphénylphosphonium et 600 mg (1,79 mmol) de (12) sont mis en réaction selon la technique employée pour (16). On stoppe la réaction après 3 heures et obtient après ccp (solvant A) 123 mg (18%) de E-(24) et 68 mg (10%) de Z-(25) sous forme de sirop.

$[\alpha]_D^{23}$: -35,5° (c = 1,0 EtOH)

ccm: rf 0,65 (solvant A, réactifs 1), 2), 3))

ir: $\lambda_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3,42 (C-H) 6,17 (C=C) 7,27 (CMe₂)
9,28, 9,72, 8,57, 8,22, 7,27, 14,31,
13,57, 3,42, 8,00, 3,35

uv: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 213 (7530) 232 (6730)

rmn: (90 MHz) 2,70(s1, 5p, Ph) 3,88(m, 1p, J_{4,5'}_a=1,5 Hz, J_{5'}_{a,6}=1,1 Hz, Ha-5') 4,03(d, 1p, J_{1,2}=4,0 Hz, H-1) 5,40(d, 1p, H-2) 5,40, 5,57 (AB, 2d, 2p, J_{A,B}=12,0 Hz, CH₂-Ph) 5,44 (dl, 1p, J_{3,4}=3,0 Hz, J_{4,6}=0,6 Hz, H-4) 6,11(d, 1p, H-3) 7,72(s, 3p, S-Me) 8,33 (s1, 3p, H-6) 8,51, 8,67(2s, 2x3p, CMe₂)

sm: 91(100), 116(59), 43(13), 101(13), 55(12), 92(10),
336(M⁺) (7), 163(7), 199(6), 289(4)

ae: calculé pour C₁₈H₂₄O₄S (336,45) C: 64,26 H: 7,19

S: 9,53

trouvé

C: 64,39 H: 7,43

S: 9,55

Z- O-benzyl-3 -didésoxy-5,6 - O-isopropylidène-1,2 -

C-méthylthiométhylène-5 - α -D-xylo-hexofurannose (25)

Obtenu à partir du mélange décrit ci-dessus

$[\alpha]_D^{24}$: -203,5° (c = 1,02 EtOH)

ccm: rf 0,7 (solvant A, réactifs 1), 2), 3))

ir: $\lambda_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3,41 (C-H) 6,17 (C=C) 7,27 (CMe₂)

9,24, 9,74, 14,33, 8,56, 7,27, 8,20

13,61, 3,41, 3,35, 6,87

uv: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 213 (7650) 235 (5470)

rmn: (90 MHz) 2,72(s1, 5p, Ph) 4,02(d, 1p, J_{1,2}=3,7 Hz,

H-1) 4,16(m, 1p, J_{4,5'}_b=1,3 Hz, J_{5'}_{b,6}=

1,3 Hz, Hb-5') 4,86(d1, 1p, J_{3,4}=3,6 Hz,

J_{4,6}=0,5 Hz, H-4) 5,43(d, 1p, H-2) 5,46

(s, 2p, CH₂-Ph) 5,94(d, 1p, H-3) 7,78

(s, 3p, S-Me) 8,07(s1, 3p, H-6) 8,47,

8,68(2s, 2x3p, CMe₂)

sm: 91(100), 116(18), 43(13), 101(10), 55(8), 92(7),
123(6), 129(5), 65(4), 289(3), 336(M⁺) (3)

ae: calculé pour C₁₈H₂₄O₄S (336,45) C: 64,26 H: 7,19

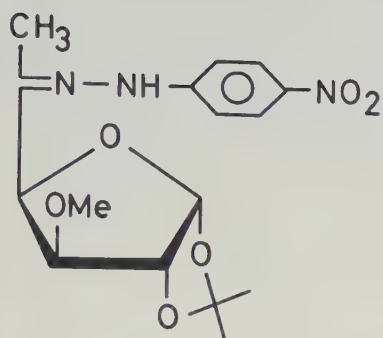
S: 9,53

trouvé

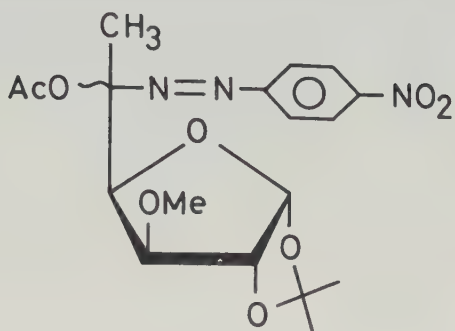
C: 64,12 H: 7,35

S: 9,40

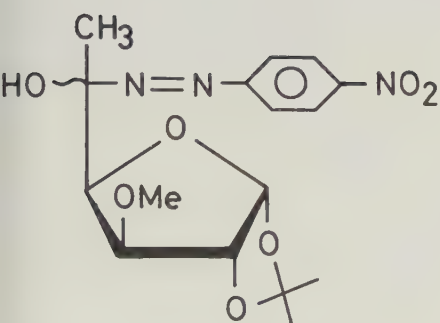
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE III



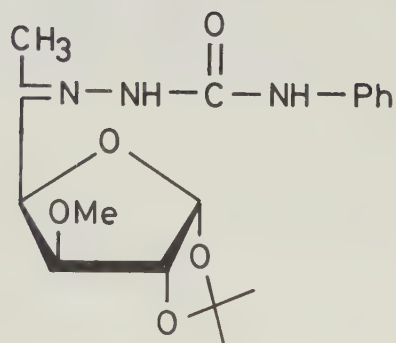
(31)



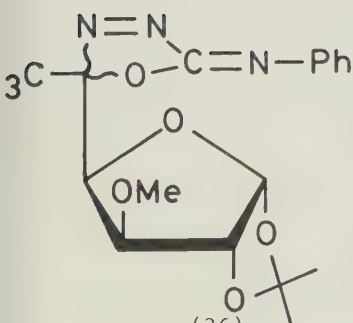
(32) (33)



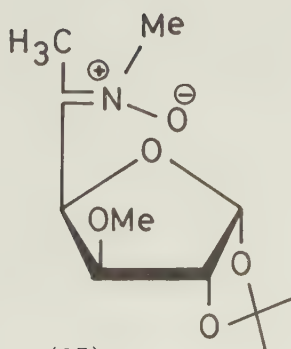
(34)



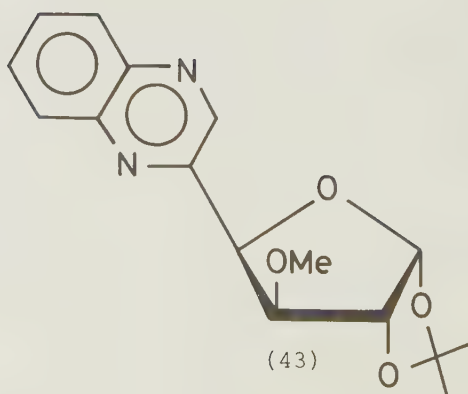
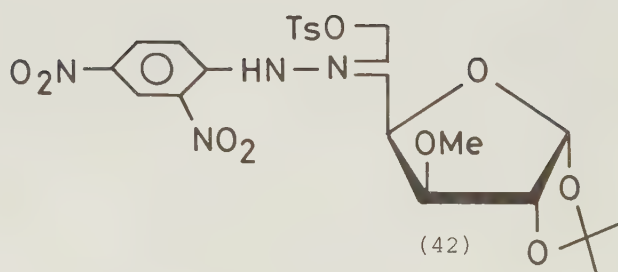
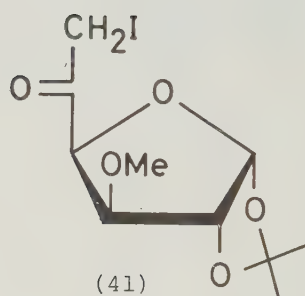
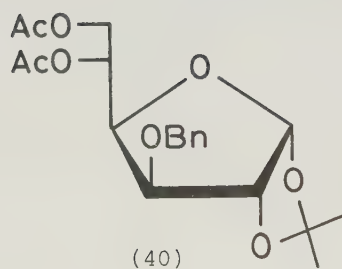
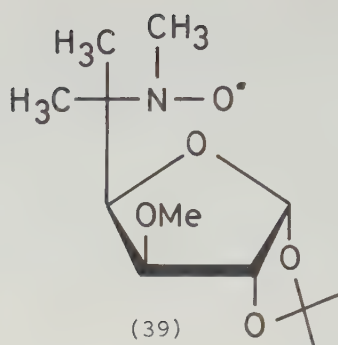
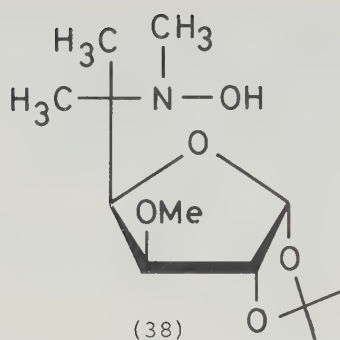
(35)



(36)



(37)



CHAPITRE III

REACTIONS DE NUCLEOPHILES DIVERS

3.1. Introduction

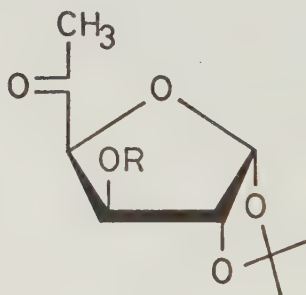
Les nucléophiles dont il va être question ici contrastent singulièrement, par leur douceur, avec l'âpreté des ylides du chapitre précédent.

Ces réactifs affectent uniquement les sites présents en laissant intact le reste de la molécule. Ce comportement modéré va rendre possible l'orientation sélective de la réaction dans la direction choisie. En effet, la réactivité pondérée de ces nucléophiles va les rendre particulièrement sensibles aux facteurs qui influencent ordinairement le déroulement d'une réaction tels la température, la durée ou la catalyse; il sera donc possible d'agir efficacement sur ces divers paramètres dans le sens voulu.

Relevons que ce sont *a priori* les céto-sucres tosylés en position α du carbonyle qui devraient offrir la réactivité la plus intéressante puisqu'ils disposent de deux centres réactifs potentiels.

On devrait pouvoir obtenir des réactions impliquant au choix l'un ou l'autre de ces sites ou même les deux.

3.2. Réactions de:

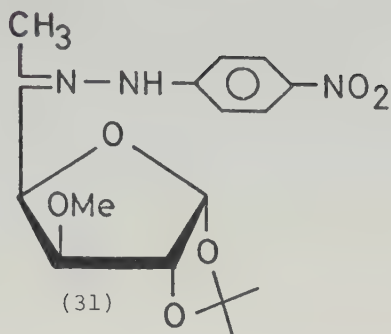


(11) R = Me

La grande variété de nucléophiles testés sur ce type de céto-sucre a permis l'obtention de composés de structures très éloignées et intéressantes tels un hétérocycle ou un radical libre.

Comme nous le présumions, tous les réactifs employés ont agi uniquement au niveau du carbonyle ne posant ainsi aucun problème particulier lors de l'identification des produits obtenus.

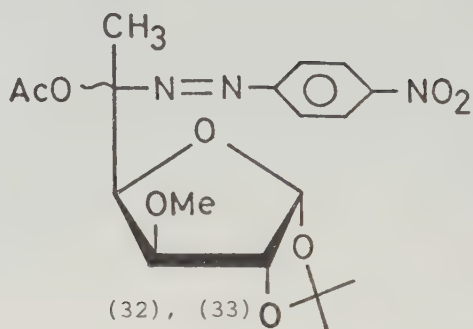
3.2.1. Formation d'une hydrazone:



La paranitrophénylhydrazine réagit dans les conditions habituelles à cette réaction et fournit le produit attendu dont un seul isomère est présent.

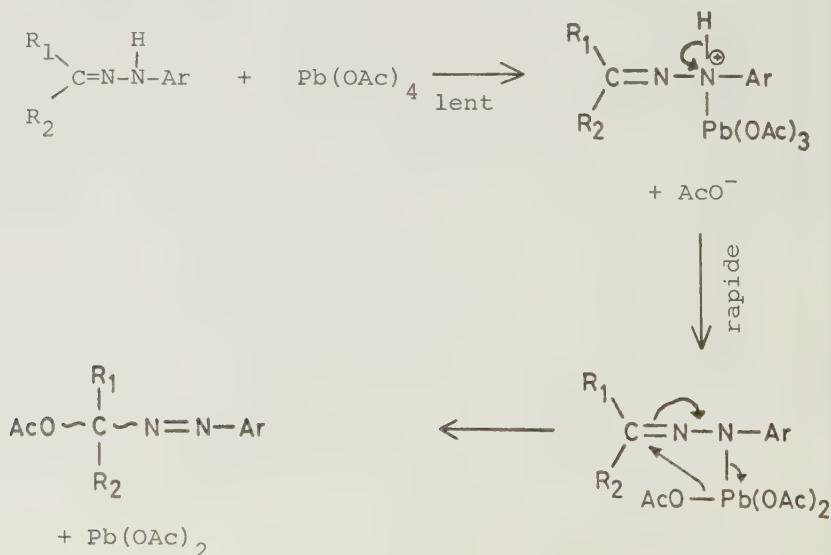
L'absence d'un hydrogène sur le carbone porteur de la double liaison C=N ne facilite pas la détermination de la configuration obtenue puisque celle-ci est souvent établie sur la base du déplacement chimique de ce proton α /56/. D'après Karabatsos /57/, /58/, on obtient toujours à l'équilibre l'hydrazone syn, la plus stable. Ce critère nous permettrait déjà d'attribuer avec sûreté la configuration E à notre composé mais une autre indication vient consolider cette attribution; il s'agit du déplacement chimique du proton porté par l'azote: sa valeur le situe dans la zone habituelle des N-H syn d'un certain nombre d'hydrazones /59/, /60/ parmi lesquelles se trouvent celles qui sont des homologues inférieurs de la nôtre (les N-H anti sont plus déblindés d'environ 1,3 ppm).

3.2.2. Formation d'un azoacétate:



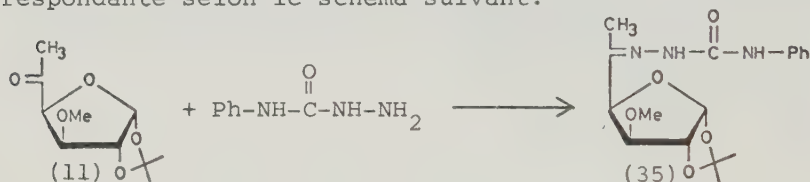
La formation de ce type de composé à partir d'une hydrazone a déjà été étudiée dans notre laboratoire /61/, /62/, /63/.

La réaction s'effectue habituellement par l'action du tétraacétate de plomb à 0°C sur l'hydrazone correspondante dans le chlorure de méthylène. Le mécanisme suivant a été proposé /64/:

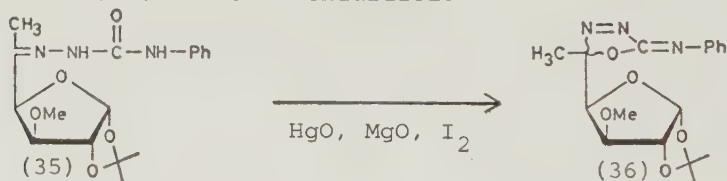


boratoire /66/. Dans le cadre de ces recherches, notre cétone (11) a été utilisée et nous mentionnerons ici les réactions auxquelles elle a été soumise.

Le céto-sucre réagit avec la 4-phénylsemicarbazide pour donner un seul isomère de la semicarbazone correspondante selon le schéma suivant:



ce dérivé peut à son tour réagir en milieu oxydant et donner naissance à un oxadiazole:

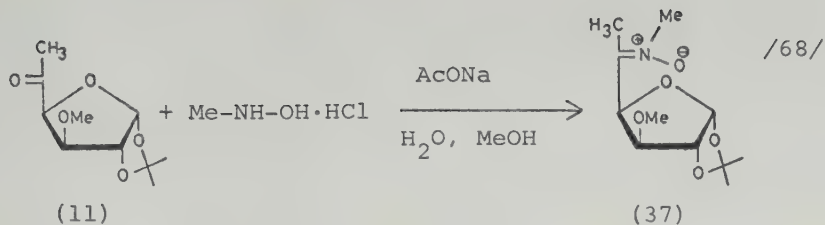


obtenu sous forme de deux diastéréoisomères.

3.2.4. Réaction avec la N-méthylhydroxylamine

La formation de nitrones à partir de cétones et d'aldéhydes a fait l'objet d'une thèse de doctorat /67/ dans notre laboratoire.

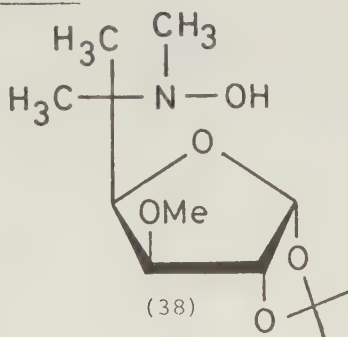
Parmi les nitrones synthétisées lors de ce travail figure celle obtenue à partir de notre cétone (11) au moyen de la réaction suivante:



cette préparation apporte avec un rendement de 40% un unique isomère géométrique de configuration Z.

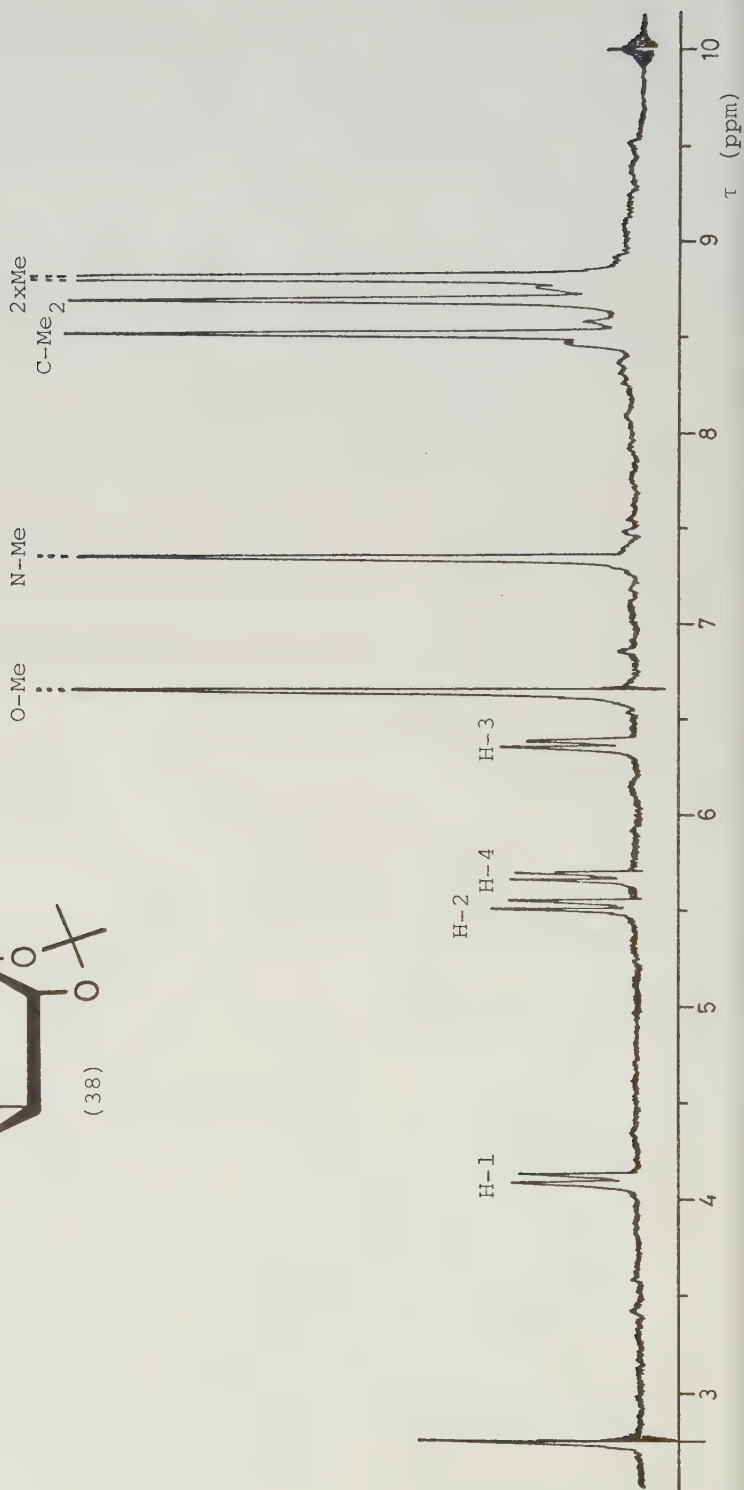
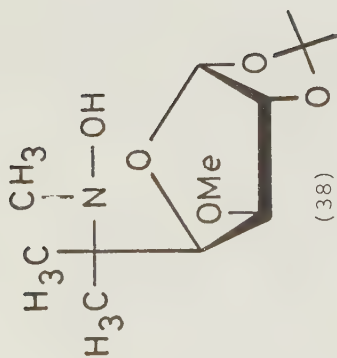
Comme nous le verrons plus loin, ce composé sert de produit de départ pour d'autres réactions; c'est la raison pour laquelle nous nous sommes attaché à sa préparation: ainsi, la suppression de l'eau et l'utilisation du seul méthanol comme solvant nous permet d'améliorer le rendement de cette synthèse qui peut alors dépasser 75%. La description des opérations se trouve dans la partie expérimentale.

3.2.5. Formation d'une hydroxylamine:

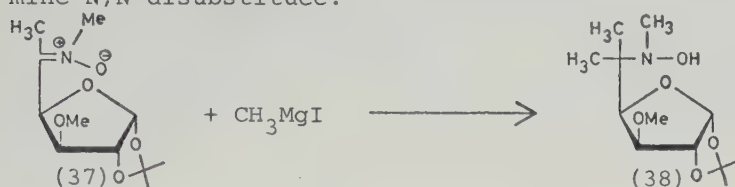


Le caractère de pseudo-carbonyle du groupement azométhine N-oxyde permet l'action de nucléophiles, en particulier de réactifs de Grignard, sur ce site.

Spectre rmn de:



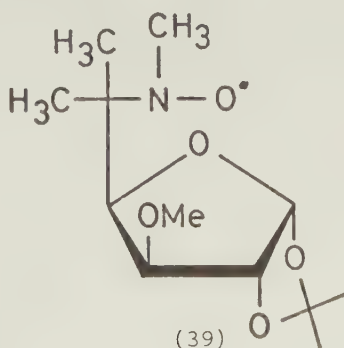
Ainsi, l'iodure de méthylmagnésium, par addition sur la nitronne (37), amène la formation d'une hydroxylamine N,N disubstituée:



Dans ce cas également, comme lors de la préparation du composé azo (32), (33), il est nécessaire de travailler à une température inférieure à -10°C si l'on ne veut pas obtenir uniquement des produits de décomposition.

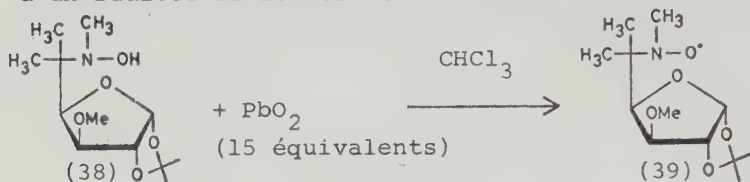
Nous avons là une des rares réactions qui ne pose aucun problème quant à la configuration du produit obtenu, puisqu'il n'existe aucune isométrie géométrique et que le carbone 5, dans ce composé, n'est pas asymétrique.

3.2.6. Formation d'un radical libre:



Le traitement du sucre hydroxylamino (38) par un fort excès de dioxyde de plomb, selon une technique

utilisée dans notre laboratoire /69/, permet l'obtention d'un radical libre dérivé de sucre :



ce composé n'a malheureusement jamais été isolé. On obtient un produit de dégradation coloré qui présente des absorptions en résonance paramagnétique électronique (rpe) indiquant uniquement la présence d'un nitroxyde isolé :

$\text{>N-O}\cdot$. Son spectre se compose en effet de trois pics qui proviennent du couplage électron - azote et il n'existe aucun couplage électron - proton qui aurait pourtant dû être observé si le méthyle se trouvait toujours fixé sur l'azote.

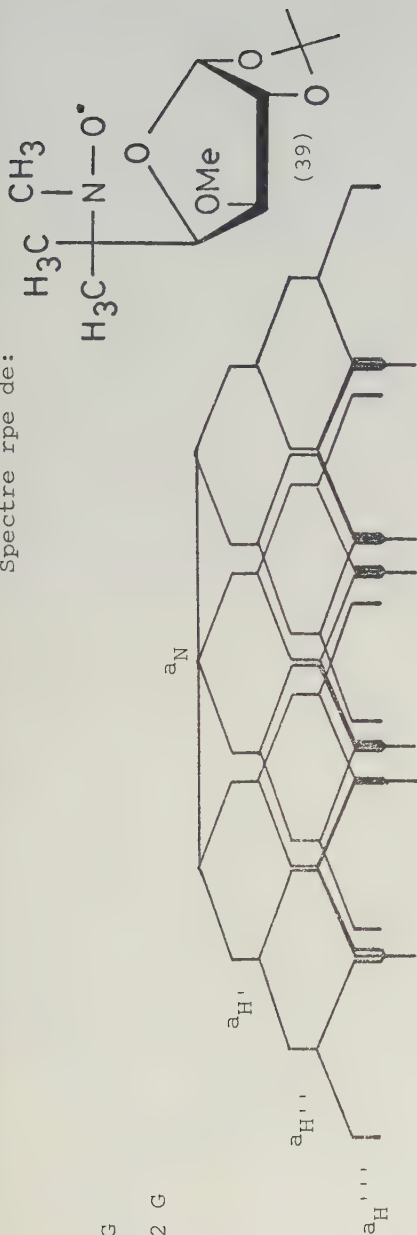
Si l'on effectue la réaction en atmosphère inerte directement dans le tube de rpe, on obtient, par contre, un spectre en accord avec la structure du produit désiré; il est composé de douze pics et est reproduit à la page 151.

La préparation est conduite de la manière suivante: on introduit le dioxyde de plomb après dégazage de la solution de sucre dans le chloroforme; le milieu réactionnel, confiné sous atmosphère d'azote, prend alors une coloration bleu-vert qui s'accroît au cours du temps. Lorsque la réaction est terminée, le milieu réactionnel est filtré, concentré et chromatographié sans qu'il soit possible de lui éviter le contact avec l'air. Le produit

Spectre rpe de:

$$a_N = 14 \text{ G}$$

$$a_{Me} = 12 \text{ G}$$



obtenu, bien qu'il conserve la coloration qu'il avait en solution, n'est plus celui attendu.

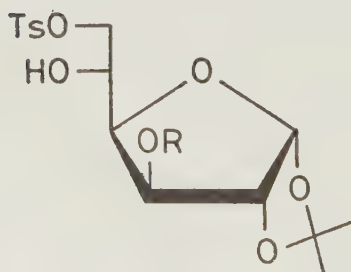
3.2.7. Discussion

Les réactions énumérées plus haut, qui faisaient toutes intervenir des nucléophiles azotés, n'amènent pas de commentaires d'ensemble.

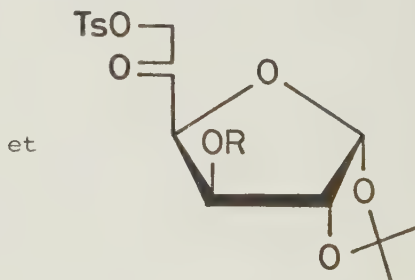
Signalons simplement que les composés obtenus de manière relativement aisée sont des dérivés de sucre à la fois très différents et intéressants.

La richesse de réaction de ce type de céto-sucre est encore une fois mise en évidence.

3.3. Réactions de:



- (1) R = Me
- (2) R = Bn



- (3) R = Me
- (4) R = Bn

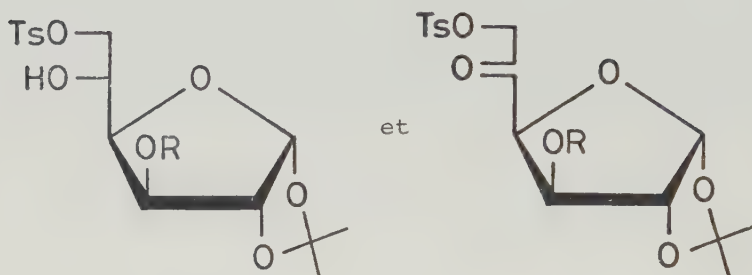
Si la réactivité de cette catégorie de substrats s'était révélée décevante vis à vis des ylides, nous avons par contre relevé un comportement très positif de ces produits, riches de possibilités lorsqu'ils sont mis en présence d'une grande gamme de nucléophiles.

Nous avons tenté quelques essais sur les composés (1) et (2) en utilisant des réactifs susceptibles de réagir soit sur le groupement hydroxyle soit sur le carbone 6. Nous n'avons jamais pu mettre en évidence une réaction affectant uniquement l'hydroxyle. On observe soit une attaque qui a lieu sur les deux sites du substrat (voir 3.3.1.), soit une réaction qui déplace le groupe tosyloxy (voir 3.3.2.).

La nature des cétones α tosylées (3) et (4) est source d'une réactivité particulière. Nous nous sommes attaché à mettre en relief les trois possibilités réactionnelles présumées de ces composés qui semblent également probables:

- déplacement du tosylate
- addition sur le carbonyle
- réaction double sur le carbonyle et sur le carbone 6

3.3.1. Action d'un hydrure sur:



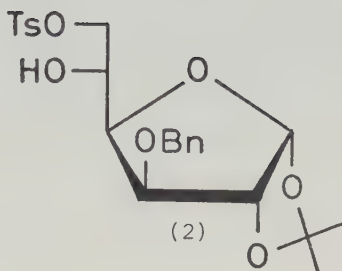
Le réactif utilisé, l'hydrure de lithium-aluminium, particulièrement violent, se conduit avec ces deux types de produits comme un parfait nucléophile.

Mis en présence des composés (1) et (2) il déplace le tosylate en laissant l'hydroxyle inchangé.

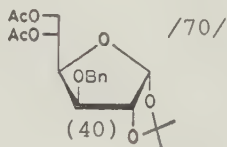
Son action sur (3) et (4) se traduit par une attaque des deux sites possibles, addition sur le carbonyle et substitution du tosyloxy.

Dans l'un et l'autre cas, on obtient comme nous l'avons déjà vu aux paragraphes 2.2.1.3. et 2.2.1.4. les alcools (6), (7) et (9), (10) précurseurs respectifs des céto-sucres (11) et (12).

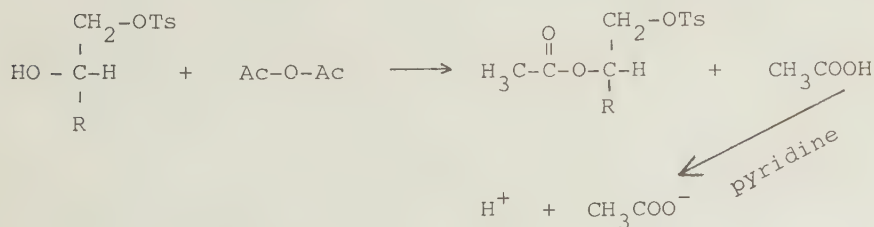
3.3.2. Acétylation de:

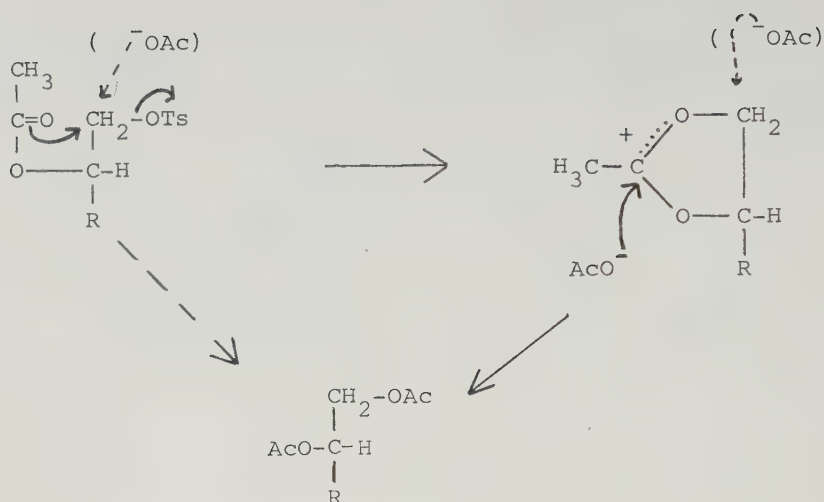


La réaction d'acétylation menée dans les conditions habituelles /2/ (anhydride acétique et pyridine) sur le produit (2) conduit uniquement au produit suivant:



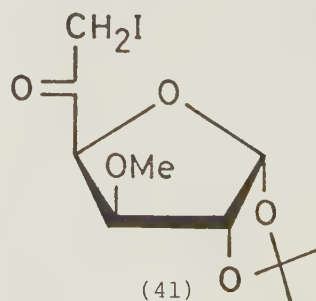
Nous avons essayé d'effectuer la réaction en l'absence de pyridine mais le résultat est identique bien que pendant deux jours à température ordinaire aucune modification du produit de départ n'ait été observée. Nous pensions en effet pouvoir éviter l'acétylation sur le carbone 6 en supprimant la pyridine dont la présence, nous semblait-il, devait être nécessaire à la réaction suivante:





Mais il est probable que l'influence de la base se limite uniquement à une action sur la cinétique de la réaction en augmentant la concentration des anions acétates.

3.3.3. Formation d'un iodo-sucre:



Le céto-sucre (3), mis en présence d'iodure de potassium, perd son groupe tosylate et fixe un anion

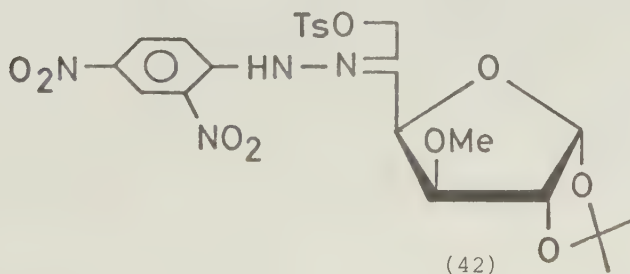
iodure sur le carbone situé en α du carbonyle:



Cette réaction met en évidence le fort caractère nucléofuge du tosylate et la moindre réactivité du carbonyle vis à vis de cet agent halogéné qui choisit préférentiellement un des sites possibles sans toucher à l'autre. Le produit obtenu est également susceptible de subir facilement les attaques d'autres nucléophiles comme cela sera montré plus loin (voir 3.3.4.2.).

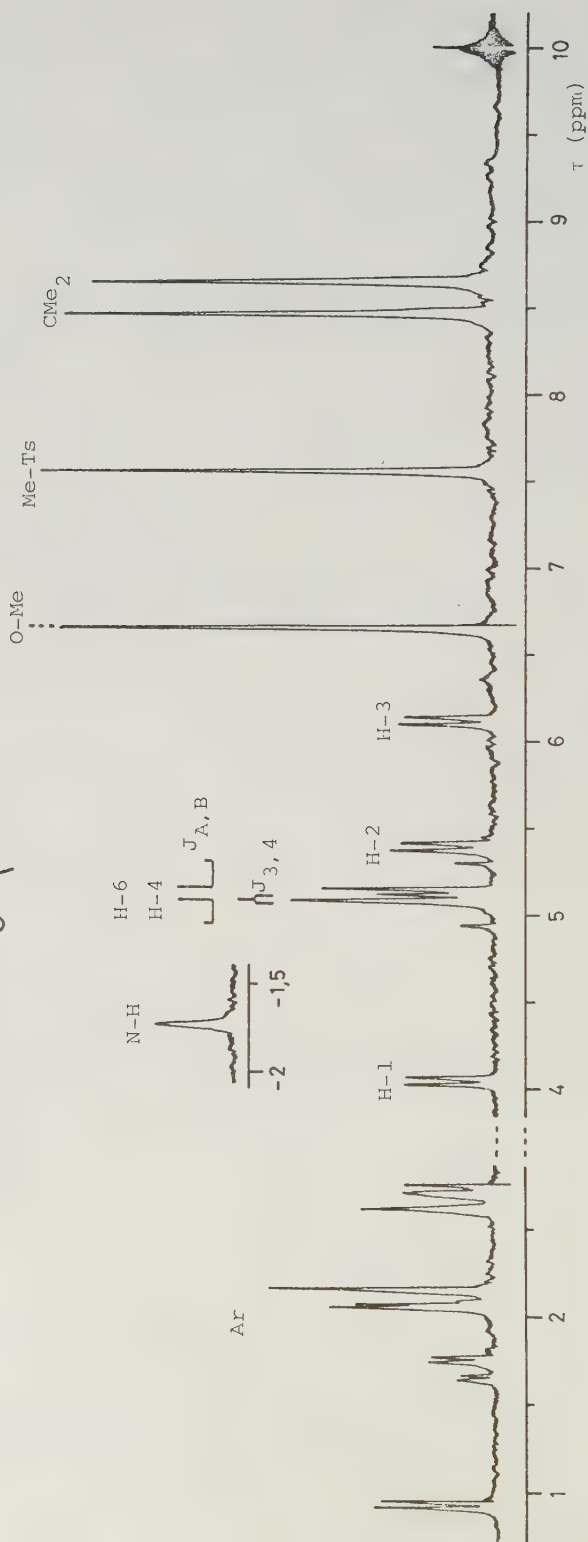
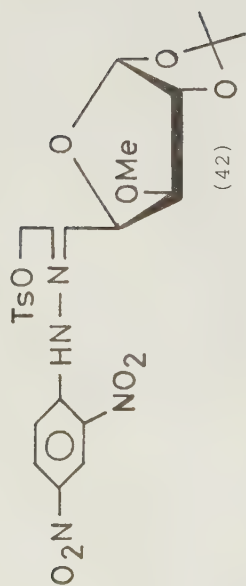
3.3.4. Nucléophiles de l'azote

3.3.4.1. Formation d'une hydrazone:

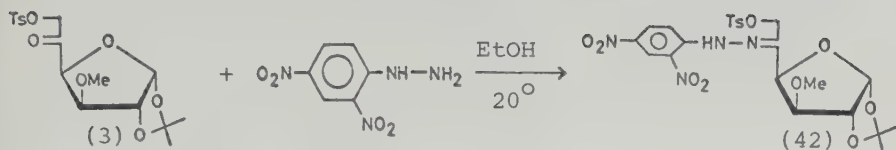


La 2,4-dinitrophénylhydrazine nous fournit, par sa condensation sur le céto-sucre (3), le second type de réaction attendu, à savoir l'attaque sur le carbonyle sans

Spectre rmn de:



que le tosylate soit touché:

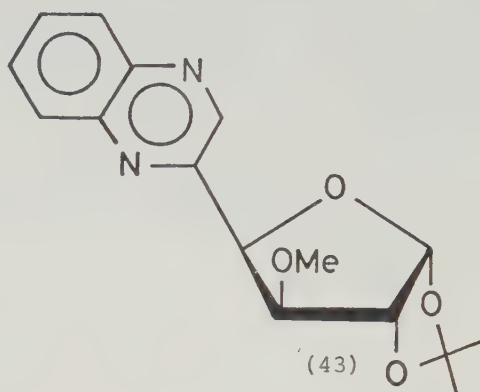


Pour ce faire, il est nécessaire de travailler à température ambiante, les autres conditions étant celles habituelles à la formation des hydrazones.

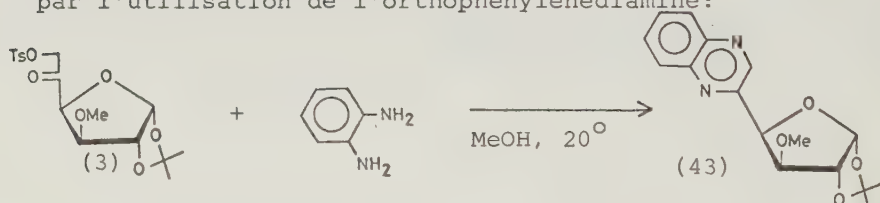
Signalons qu'une autre expérience effectuée au moyen du même réactif sur la cétone (4) mais à reflux, s'était soldée par l'obtention d'un produit brut de réaction, difficilement purifiable, mais qui permettait tout de même la mise en évidence d'un composé résultant d'une attaque double du réactif sur le carbonyle et sur le carbone porteur du groupement tosyloxy.

Nous avons là un exemple qui montre bien l'efficacité d'une modulation des conditions opératoires avec ce type de réactifs, alors que celle-ci était inopérante lors de l'utilisation des ylides du chapitre précédent.

3.3.4.2. Formation d'un hétérocycle:



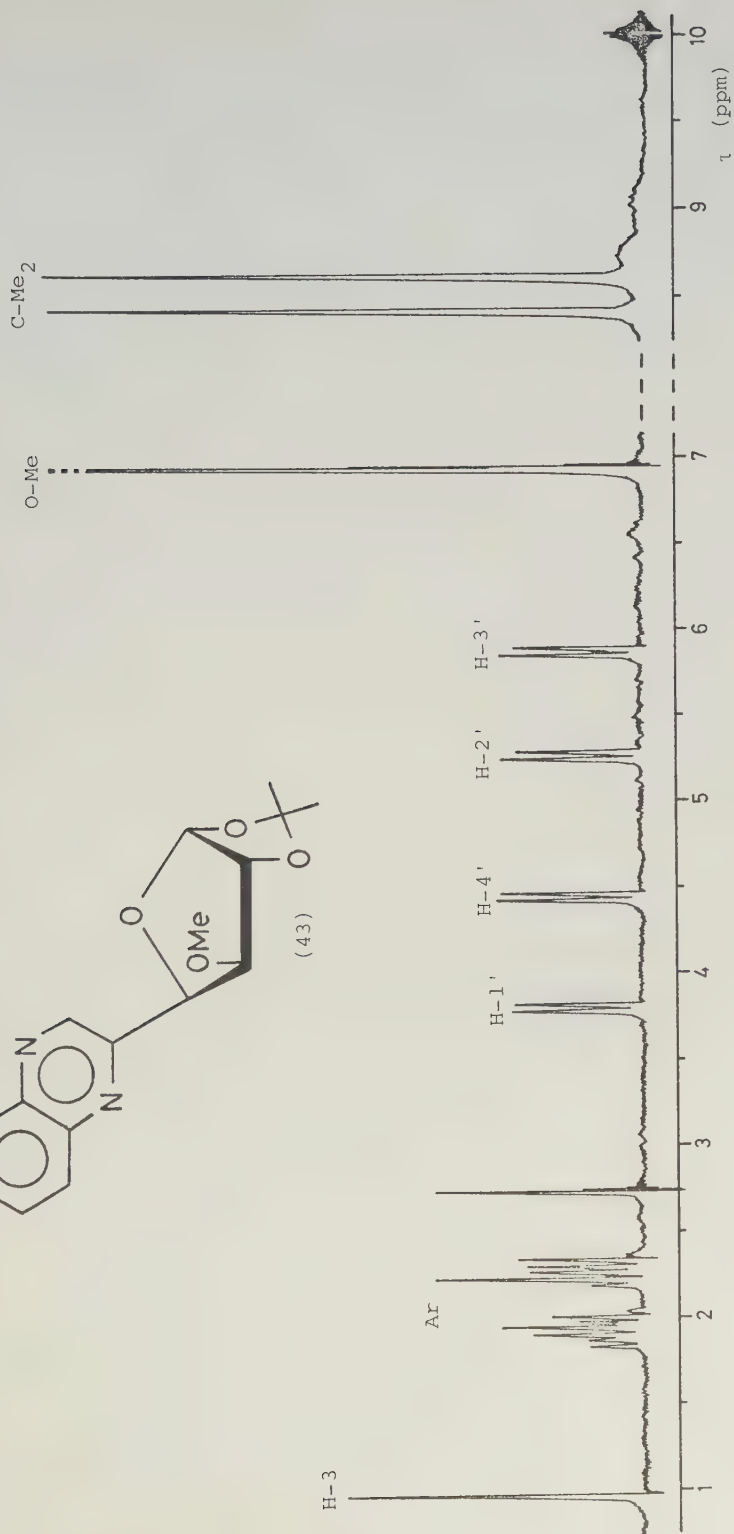
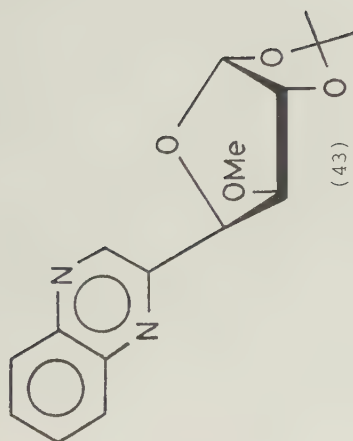
Le troisième type de réaction est rendu possible par l'utilisation de l'orthophénylènediamine:



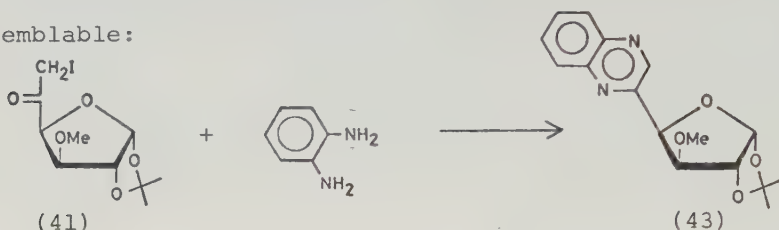
Remarquons que cette attaque sur les deux sites se produit dans des conditions très douces lors de l'utilisation d'un binucléophile alors qu'il faut chauffer ou utiliser des réactifs plus violents pour obtenir le même type de réaction à partir d'un mononucléophile; en effet les conditions utilisées sont plutôt proches de celles propices à la formation d'une hydrazone, telle celle du paragraphe précédent.

La réaction au niveau du carbone 6 ne s'arrête pas au simple déplacement du tosyloxy mais se continue par une oxydation spontanée à l'air qui est grandement favorisée puisqu'elle permet ainsi la création d'un système aromatique étendu à l'hétérocycle.

Spectre rmn de:



Le produit (41), traité dans des conditions identiques, fournit également ce composé avec un rendement semblable:



3.3.5. Discussion

Ces quelques exemples de réaction que nous venons de citer montrent l'intérêt qu'il y a à disposer de plusieurs sites réactionnels sur une même molécule.

Les développements synthétiques liés à cette caractéristique sont prometteurs pour autant que les réactifs utilisés soient assez dociles pour être orientés vers la réaction désirée. Si la plupart répondent à cette condition, nous avons vu, par contre, que les ylides du phosphore étaient trop brutaux et ne permettaient pas, dans ce cas, la mise en valeur de leur réactivité pourtant très intéressante.

Il est possible que d'autres types d'ylide ou que des conditions de réaction très différentes permettent d'obtenir des résultats à la hauteur des potentialités prometteuses de ces réactifs et de ces substrats.

Certains des dérivés obtenus, tel le composé iodé (41), semblent posséder une réactivité qui devrait leur permettre d'être d'intéressants précurseurs synthétiques.

3.4. Spectroscopie

3.4.1. ir

Comme nous l'avons déjà relevé dans le chapitre II, cette technique est applicable directement au produit brut de réaction et permet immédiatement de vérifier si le composé obtenu est bien celui qui était désiré.

Par exemple, la formation des hydrazones se traduit sur le spectre ir par la disparition du pic carbonyle. De même, on observera l'apparition d'une bande O-H pour le composé (38) et la disparition des pics dûs aux groupements sulfonyles lors de la préparation des produits (41) et (43).

3.4.2. uv

Seuls deux des composés décrits dans ce chapitre présentent une absorption nulle (produit (38)) ou faible (produit (41)) dans le domaine uv exploré. Les autres, qui sont tous porteurs d'au moins un groupement aromatique,

ont un coefficient d'absorption élevé.

3.4.3. sm

L'existence du pic $M^+ - Me$ d'une intensité supérieure à celle du pic moléculaire est notée pour tous nos composés à l'exception du produit (31) pour lequel la situation inverse est rencontrée. De telles exceptions avaient déjà été observées pour certains de nos produits du chapitre II.

Dans le spectre du composé (42), ni le pic moléculaire ni la raie $M^+ - Me$ ne sont présents. On observe, par contre, un rapport m/e correspondant à la perte par l'ion moléculaire d'un fragment dont la masse correspond à celle de l'acide tosiqne ($M^+ - TsOH$) et un autre pic qu'on peut attribuer à la perte par cet intermédiaire de dégradation d'un des méthyles du cycle dioxolanne puisqu'il se trouve à quinze unités de masse en dessous du premier ($M^+ - Me - TsOH$).

Le composé azo (32), (33) se distingue par le fait qu'il ne possède pas de pic moléculaire.

3.4.4. Pouvoirs rotatoires

Les pouvoirs rotatoires des composés décrits dans ce chapitre sont tous sans exception négatifs, comme l'étaient déjà ceux des produits du chapitre précédent. Les angles mesurés sont compris entre -50 et -150° .

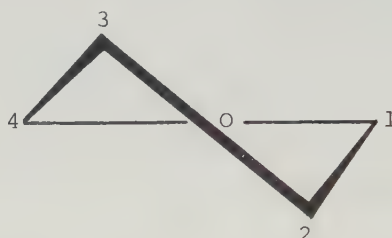
3.4.5. rmn

Cette technique joue dans cette partie de notre travail un rôle nettement plus effacé que celui tenu dans le chapitre précédent; elle nous est surtout utile pour confirmer les structures attendues plutôt qu'à permettre leur détermination.

Bien que les composés obtenus au moyen d'une réaction de Wittig soient assez différents de ceux résultant de l'action d'autres nucléophiles, on peut étendre avec sûreté à ces derniers les résultats dégagés dans le second chapitre, particulièrement ceux qui concernent la configuration et la conformation du cycle du sucre de même que la position par rapport à ce dernier des substituants situés sur la chaîne latérale.

Ainsi, les valeurs des constantes de couplage $J_{1,2}$ et $J_{3,4}$ sont comparables à celles déterminées auparavant sur les dérivés de même configuration et nous permettent

alors d'attribuer un état conformationnel proche de 3T_2 pour tous les composés de ce chapitre:

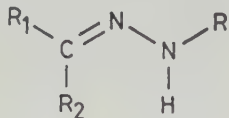


Si la nature et la valeur des couplages observés entre les protons de l'enveloppe ne laissent aucun doute sur la conservation par les espèces obtenues de la configuration originelle, l'attribution de la conformation autorisée par la rotation de la liaison C-4 - C-5 ainsi que l'établissement de la géométrie au niveau de la double liaison ne présentent pas le même caractère de simplicité. La difficulté est rehaussée par le fait que tous les composés sièges d'une isomérisie géométrique ne sont représentés que par un seul des deux composants possibles, ce qui interdit les comparaisons, par exemple celle des déplacements chimiques des protons H-4 plus déblindés dans les isomères anti que dans les isomères syn /71/.

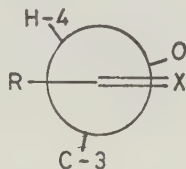
En nous basant sur l'examen de modèles moléculaires et sur certains critères définis dans le chapitre II ou relevés dans la littérature, nous pouvons énoncer les principes suivants:

-les hydrazones sont obtenues sous la forme de leur isomère le plus stable, de configuration E /58/

-la conformation au niveau de la liaison N-N est s trans:



-une insaturation sur laquelle est fixé un groupement électroattracteur éclipse toujours de préférence la liaison C-4 - O /72/:



cette règle est valable dans le cas des carbonyles et d'un certain nombre d'alcènes mais est trop restrictive si appliquée aux hydrazones; pour Karabatsos /73/ et Tronchet /60/ la conformation de ces dernières est plutôt représentée par une contribution pondérée des trois formes éclipsées possibles dont deux seulement, comme nous l'avons vu, sont à retenir dans notre cas.

Puisqu'aucun de nos composés ne possède de proton H-5, et partant, de couplage $J_{4,5}$, nous ne pouvons qu'appliquer

les règles énoncées ci-dessus à la détermination de la conformation au niveau de la liaison C-4 - C-5. Celle-la est ainsi établie pour l'hydrazone (31) et le composé carbonylé (41).

Pour le dérivé azoacétate (32), (33), le modèle moléculaire montre qu'une configuration E est préférée et que rien ne s'oppose à ce que la double liaison N=N soit dans le même plan que C-4 - O.

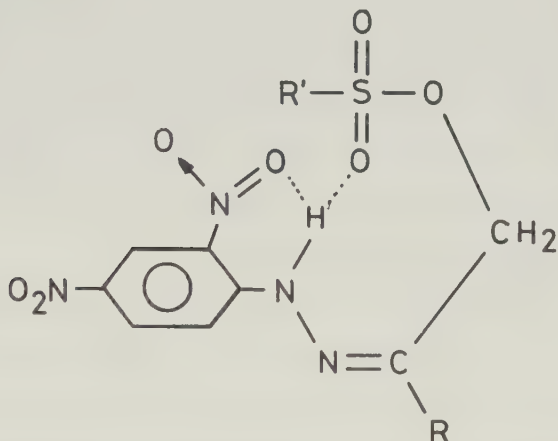
En ce qui concerne l'hydroxylamino-sucre (38), nous n'avons découvert aucun critère nous permettant de lui attribuer un statut conformationnel particulier.

Quant à l'hétérocycle (43) il nous est difficile de décider si sa fonction imino le rattache plutôt aux hydrazones ou à un autre type d'insaturation, en d'autres termes, si le plan de l'hétérocycle éclipsera préférentiellement la liaison C-4 - O ou indifféremment cette liaison et la liaison C-4 - H-4.

Le cas le plus intéressant est celui du composé (42) où un groupe tosyloxy et un groupe hydrazono sont portés par deux carbones adjacents. De ce fait, la plus grande stabilité offerte par la forme E n'est pas un critère suffisant pour expliquer la formation de cet unique isomère.

En effet, l'étude du modèle moléculaire nous montre clairement que les deux formes possibles sont pratiquement aussi encombrées l'une que l'autre et que d'autres facteurs doivent rendre compte d'une manière plus valable de la spécificité observée.

Le très fort déblindage du proton N-H ($\tau = -1,8$ ppm) montre que celui-ci est impliqué dans un solide réseau de liaisons hydrogène qui ne concerneraient pas uniquement le groupement nitro situé en position ortho du cycle aromatique mais également le sulfonyle du groupe tosylo. Cette configuration bloquée dans une conformation privilégiée est compatible avec celle reproduite sur un modèle moléculaire:



3.5. Discussion

Notons tout d'abord que les problèmes synthétiques posés lors de la préparation de ces composés sont relativement mineurs, bien moins aigus en tout cas, que ceux rencontrés pour l'obtention et la purification des produits du chapitre II, même si les réactions mises en jeu

sont très différentes les unes des autres à l'image de la nature des dérivés obtenus.

Cette hétérogénéité des structures est par contre source de certaines difficultés, peu prononcées il est vrai, auxquelles se heurte la détermination de la conformation exocyclique. Il n'existe aucun lien d'ensemble et chaque cas doit être considéré en particulier, ce qui interdit les comparaisons qui nous avaient été très utiles dans le chapitre précédent.

Les quelques expériences réalisées sur les composés tosylés laissent entrevoir les résultats prometteurs qu'il doit être possible d'atteindre par l'utilisation d'autres binucléophiles par exemple.

De même que la fixation de groupes tosylates sur d'autres positions (β , γ ou δ) par rapport au carbonyle devraient permettre l'obtention d'hétérocycles de taille variable pour autant que la réactivité relevée dans notre cas ne soit pas particulière à cette position vicinale des deux groupes.

Les composés α -céto-halogénés pourraient également offrir d'intéressants développements.

Il nous a été malheureusement impossible de pousser plus avant cette étude dans le cadre d'un travail qui était, rappelons-le, consacré principalement aux réactions des ylides du phosphore.

PARTIE EXPERIMENTALE III

Méthodes générales: voir p. 118

p-Nitrophénylhydrazone du désoxy-6 - O-isopropylidène-1,2 - O-méthyl-3 - α -D-xylo-hexofurannosul-5-ose (31)

750 mg (3,47 mmol) du produit (11) sont dissous dans 5 ml d'éthanol. 530 mg (3,47 mmol) de p-nitrophénylhydrazine sont ajoutés à cette solution. Après agitation à 70° pendant 1,5 heure, on place la solution au réfrigérateur après y avoir ajouté 1 ml d'eau. On obtient 1,1 g (90%) de cristaux recristallisables dans un mélange éthanol - eau.

$[\alpha]_D^{22}$: -50,8° (c = 1,0 EtOH)

ccm: rf 0,35 (solvant A, réactifs 1), 3))

F: 141,9 - 144,0°

ir: $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3,01 (N-H) 6,27 (C=N) 6,64 (NO₂) 7,25 (CMe₂)
9,03, 7,67, 7,60, 7,95, 6,27, 9,21, 11,83,
7,84, 9,64, 10,02

uv: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 207 (2600) 248 (6050) 384 (19300)

rmn: (90 MHz) 2,19(s1, 1p, N-H) 1,88, 2,93(2m, 2x2p, Ph)
 3,99(d, 1p, $J_{1,2}=3,8$ Hz, H-1) 5,15(d, 1p,
 $J_{3,4}=3,5$ Hz, H-4) 5,39(d, 1p, H-2) 6,13
 (d, 1p, H-3) 6,65(s, 3p, O-Me) 8,06(s,
 3p, H-6) 8,46, 8,64(2s, 2x3p, CMe₂)

sm: 43(100), 351(M⁺) (61), 58(32), 87(17), 59(14), 170(14),
 352(14), 85(14), 173(10), 207(10), 336(M⁺- Me) (6)

ae: calculé pour C₁₆H₂₁N₃O₆ (351,36) C: 54,70 H: 6,02
 N: 11,96

trouvé C: 54,79 H: 6,11
 N: 11,86

O-acétyl-5 - désoxy-6 - O-isopropylidène-1,2- O-méthyl-3 -
p-nitrophénylazo-5 - α -D-glucoside et β -L-idofuranose (32) (33)

A 600 mg (1,70 mmol) de (31) dans 60 ml de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute goutte à goutte à -10° sous atmosphère d'azote une solution de 8,32 mg (1,88 mmol) de tétraacétate de plomb dans 70 ml de chlorure de méthylène. Après 6 heures à -10°, on ajoute une solution saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à neutralité. On décante, extrait avec trois fois 30 ml de chlorure de méthylène, lave avec 30 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, sèche (MgSO₄), évapore et effectue une ccp (solvant C) qui fournit 505 mg (72%) d'un mélange (57:43) des deux épimères.

ccm: rf 0,35 (solvant C, réactifs 1), 3))

ir: $\lambda_{\text{film max}}$ 3,40 (C-H) 5,74 (C=O) 7,27 (CMe₂)

rmn: (90 MHz)

1^{er} isomère 1,68, 2,19(2m, 2x2p, Ph) 4,01(d, 1p,
J_{1,2}=3,8 Hz, H-1) 5,46(d1, 2p, J_{3,4}=
3,4 Hz, H-2, H-4) 6,11(d, 1p, H-3)
6,54(s, 3p, O-Me) 7,84(s, 3p, Ac) 8,13
(s, 3p, H-6) 8,56, 8,67(2s, 2x3p, CMe₂)

2^{ème} isomère 1,68, 2,19(2m, 2x2p, Ph) 4,01(d, 1p,
J_{1,2}=3,8 Hz, H-1) 5,39(d, 1p, J_{3,4}=
3,4 Hz, H-4) 5,46(d, 1p, H-2) 6,19
(d, 1p, H-3) 6,62(s, 3p, O-Me) 7,86
(s, 3p, Ac) 8,04(s, 3p, H-6) 8,53, 8,67
(2s, 2x3p, CMe₂)

sm: 394 (M⁺- Me.)

ae: calculé pour C₁₈H₂₃N₃O₈ (409,40) C: 52,81 H: 5,66
N: 10,26

trouvé C: 53,01 H: 5,86
N: 10,25

Z- N-méthylloxime du désoxy-6 - O-isopropylidène-1,2-

O-méthyl-3 - α -D-xylo-hexofurannosul-5-ose (37)

2 g (9,26 mmol) du produit (11), 1,16 g (13,9 mmol) de
chlorhydrate de N-méthylhydroxylamine et 1,29 g (15,73 mmol)

d'acétate de sodium anhydre sont dissous dans 60 ml de méthanol anhydre. Après agitation pendant un jour, on évapore à sec, reprend par 20 ml de chloroforme et 10 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, extrait la phase aqueuse avec trois fois 20 ml de chloroforme, sèche (MgSO_4), évapore et soumet à une ccp (solvant D) qui fournit 1,77 g (78%) de produit /67/.

Didésoxy-5,6- O-isopropylidène-1,2- O-méthyl-3- C-méthyl-5 - (N-méthylhydroxylamino)-5- α -D-xylo-hexofurannose (38)

A 750 mg (31,25 mmol) de magnésium dans 10 ml d'éther distillé on ajoute goutte à goutte sous azote de l'iodure de méthyle jusqu'à disparition du magnésium. A cette solution sont ajoutés, entre -10 et -15° , 500 mg (2,04 mmol) de (37) dissous dans 5 ml de THF. Après 6 heures, on verse, jusqu'à égalité de volume des deux phases, une solution saturée de chlorure d'ammonium, décante, extrait avec trois fois 20 ml d'éther, sèche (MgSO_4), évapore et soumet à une ccp (solvant B) qui fournit 300 mg (56%) de sirop.

$[\alpha]_D^{22}$: $-60,8^\circ$ ($c = 1,0 \text{ CHCl}_3$)

ccm: rf 0,3 (solvant B, réactif 3))

ir: $\lambda_{\text{film max}}$ 2,99 (O-H) 3,41 (C-H) 7,25 (CMe_2)
2,99, 3,41, 9,26, 9,76, 7,25, 8,56,
8,93, 8,20, 6,87, 7,93

rmn: (90 MHz) 4,09(d, 1p, $J_{1,2}=4,0$ Hz, H-1) 5,52(d, 1p, H-2) 5,66(d, 1p, $J_{3,4}=3,3$ Hz, H-4) 6,36 (d, 1p, H-3) 6,63(s, 3p, O-Me) 7,33(s, 3p, N-Me) 8,50, 8,68(2s, 2x3p, CMe₂) 8,80 (s, 6p, 2xMe)

sm: 88(100), 86(15), 87(11), 72(5), 89(5), 71(4), 229(4), 113(4), 59(4), 56(3), 246(M⁺-Me.) (3), 261(M⁺) (2)

ae: calculé pour C₁₂H₂₃NO₅ (261,32) C: 55,16 H: 8,87

N: 5,36

trouvé

C: 55,25 H: 9,12

N: 5,38

Désoxy-6- iodo-6- O-isopropylidène-1,2- O-méthyl-3-

α -D-xylo-hexofurannosul-5-ose (41)

200 mg (5,2 mmol) de (3) et 260 mg (15,7 mmol) d'iodure de potassium sont agités pendant un jour à température ambiante dans 15 ml de DMF. Après adjonction de 10 ml d'eau et 10 ml d'éther, on décante, extrait avec trois fois 10 ml d'éther, lave une fois avec 10 ml d'eau, sèche (MgSO₄), évapore et soumet à une ccp (solvant A) qui fournit 100 mg (56%) de sirop.

$[\alpha]_D^{22}$: -142,7° (c = 1,02 CHCl₃)

ccm: rf 0,55 (solvant A, réactif 3))

ir: $\lambda_{\text{film max}}$ 3,34 (C-H) 5,82 (C=O) 7,24 (CMe₂)

9,21, 9,73, 8,90, 8,15, 8,55, 7,24,
 5,82, 3,40, 3,34, 11,64
 uv: λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$ 205 (760) 265 (330)
 rmn: (90 MHz) 3,95(d, 1p, $J_{1,2}=3,6$ Hz, H-1) 5,17(d, 1p,
 $J_{3,4}=3,6$ Hz, H-4) 5,41(d, 1p, H-2) 5,78,
 6,02(AB, 2d, 2p, $J_{A,B}=12,0$ Hz, Ha-6, Hb-6)
 5,95(d, 1p, H-3) 6,66(s, 3p, O-Me) 8,53,
 8,68(2s, 2x3p, CMe₂)
 sm: 173(100), 87(36), 85(23), 43(21), 59(14), 211(11),
 174(10), 115(8), 57(6), 327(M⁺- Me.) (5), 55(4),
 342(M⁺)
 ae: calculé pour C₁₀H₁₅IO₅ (342,13) C: 35,11 H: 4,42
 I: 37,09
 trouvé C: 35,28 H: 4,63
 I: 36,90

2,4-dinitrophénylhydrazone de l'isopropylidène-1,2-

O-méthyl-3-O-tosyl-6- α -D-xylo-hexofurannosul-5-ose (42)

200 mg (0,52 mmol) de (3) et 103 mg (0,52 mmol) de 2,4-dinitrophénylhydrazine sont agités pendant 6 heures à température ambiante dans 15 ml d'éthanol absolu. On filtre, recristallise dans un système chloroforme - éthanol et obtient 120 mg (40%) de cristaux.

$[\alpha]_D^{24}$: -111,5° (c = 1,03 CHCl₃)

ccm: rf 0,6 (solvant B, réactifs 1), 2), 3))

F: 131,7 - 132,6°

ir: $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3,02 (N-H) 6,27 (C=N) 6,64 (NO₂) 7,26 (CMe₂)
7,47, 8,47, 9,22, 6,27, 6,19, 8,38, 7,60,
7,26, 6,64, 8,94

uv: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 349 (32000) 223 (25000)

rmn: (90 MHz) -1,73(s1, 1p, N-H) de 0,92 à 2,69(m, 7p,
Ar) 4,04(d, 1p, J_{1,2}=3,7 Hz, H-1) 5,00,
5,22(AB, 2d, 2p, J_{A,B}=13 Hz, Ha-6, Hb-6)
5,09(d, 1p, J_{3,4}=3,8 Hz, H-4) 5,38(d, 1p,
H-2) 6,12(d, 1p, H-3) 6,64(s, 3p, O-Me)
7,56(s, 3p, Me-Ts) 8,47, 8,64 (2s, 2x3p,
CMe₂)

sm: 43(100), 58(47), 91(41), 172(23), 183(17), 107(16),
155(11), 65(10), 186(9), 108(7),394(M⁺- TsOH)
379(M⁺- Me.- TsOH)

ae: calculé pour C₂₃H₂₆N₄O₁₁S (566,55) C: 48,76 H: 4,63

N: 9,89 S: 5,66

trouvé

C: 48,64 H: 4,83

N: 9,68 S: 5,72

(O-isopropylidène-1',2' - O-méthyl-3' - α -D-xylo-této-

1',4'-furannose-yl-4')-2-benzo-1,4-diazine (43)

300 mg (0,77 mmol) de (3) et 168 mg (1,56 mmol) d'ortho-phénylènediamine sont agités pendant 2 heures à température

ambiante dans 30 ml de méthanol. On fait ensuite barboter de l'air pendant 5 minutes, évapore, reprend le résidu par 10 ml d'éther et 10 ml d'eau, décante, extrait avec trois fois 10 ml d'éther, lave une fois avec 10 ml d'eau, sèche (MgSO_4), évapore et soumet à une ccp (solvant B) qui fournit 140 mg (60%) d'un sirop dont l'échantillon analytique sera obtenu après une deuxième ccp (solvant E).

$[\alpha]_D^{26}$: $-150,0^\circ$ ($c = 0,97 \text{ CHCl}_3$)

ccm: rf 0,65 (solvant B, réactifs 1), 2), 3))

ir: $\lambda_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3,41 (C-H) 7,27 (CMe_2) 6,25, 6,39, 6,70 (Ar)
9,23, 9,72, 8,94, 7,27, 8,58, 8,21, 8,38,
8,47, 12,95, 16,23

uv: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 235 (27000) 210 (14000) 316 (6600)

rmn: (90 MHz) 0,97(s, 1p, H-3) de 1,8 à 2,35(m, 4p, Ar)
3,78(d, 1p, $J_{1',2'}=3,8 \text{ Hz}$, H-1') 4,43(d,
1p, $J_{3',4'}=3,4 \text{ Hz}$, H-4') 5,25(d, 1p, H-2')
5,85(d, 1p, H-3') 6,91(s, 3p, O-Me) 8,40,
8,60(2s, 2x3p, CMe_2)

sm: 187(100), 85(58), 130(40), 59(30), 159(25), 160(23),
158(20), 213(20), 171(18), 157(17), 287($\text{M}^+-\text{Me.}$)(10),
302(M^+)(4)

ae: calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (302,33) C: 63,57 H: 6,00

N: 9,27

trouvé

C: 63,36 H: 6,22

N: 9,26

IV RESUME ET CONCLUSION

Notre travail était consacré à l'étude de la réaction de Wittig appliquée à la chimie des sucres. Plus précisément, nous nous sommes attaché à décrire l'action d'ylides du phosphore sur deux types de céto-sucres à groupement cétonique exocyclique, le premier portant un méthyle et le second un tosyloxyméthyle situés sur le carbonyle.

Nous nous sommes également intéressé à la réaction de nos substrats avec diverses autres variétés de nucléophiles.

Dans la première partie de ce travail, après avoir décrit la préparation des sucres de départ, nous avons rapporté les résultats enregistrés lorsque ces derniers sont soumis à une série d'essais systématiques avec trois différents ylides et deux catégories de base et de solvant.

Nous avons également passé en revue les conditions propices à la formation de chacun des produits réactionnels obtenus au cours de ces essais.

Si la réaction de Wittig, d'application relativement récente, a fait l'objet d'un grand nombre de travaux, les considérations théoriques destinées à rendre compte de tous les résultats observés n'ont encore aucune portée générale. C'est la raison pour laquelle nous sommes borné à chercher des explications qui satisfassent nos observations sans prétendre pour autant qu'elles puissent être valables dans tous les autres cas.

Nous avons constaté qu'il est relativement difficile d'obtenir l'alkylidénation simple alors que celle-ci est le résultat habituellement atteint et qui justifie le recours à cette technique de synthèse.

Nous avons réussi, par contre, à mettre en évidence un certain nombre de phénomènes, antérieurement notés ou inédits, susceptibles de se produire lors d'une réaction faisant intervenir des ylides du phosphore: l'élimination, provoquant la formation d'une insaturation intracyclique, et l'épimérisation au niveau du carbone voisin du carbo-nyle.

L'élimination, si elle ne se produit que rarement sur une grande échelle, accompagne pratiquement toujours la formation d'autres produits alors que l'épimérisation et l'alkylidénation - élimination sont des phénomènes plus particuliers qui sont peut-être les plus facilement contrôlables.

Nous avons relevé que l'épimérisation ne pouvait avoir lieu que dans un solvant polaire et en présence de l'ylide moyennement stabilisé benzylidènetriphénylphosphorane; la reprotonation de C-4, nécessaire à l'inversion, étant impossible si l'arrachement de H-4 est provoqué par un ylides non stabilisé donc de grande basicité.

Bien qu'un milieu apolaire favorise le caractère basique de l'ylide et ainsi la réaction d'élimination, l'alkylidénation est cependant observée dans ces conditions, phénomène que nous avons attribué à une complexation de la charge négative de l'ylide par le cation Li^+ .

L'alkylidénation - élimination se déroule plutôt en milieu polaire selon un mécanisme concerté puisque l'alkylidénation d'une énone tout comme l'élimination par arrachement du proton H-4 d'un alcène sont peu probables.

Pour toutes ces réactions, nous avons proposé un mécanisme qui tienne compte des conditions préférentielles dans lesquelles elles se produisent.

Quant à la répartition de l'isomérisation géométrique au niveau des alcènes obtenus, nous avons constaté qu'elle ne pouvait être expliquée par des considérations simples.

Nous avons aussi noté les différences fondamentales de comportement des diverses catégories d'ylides. Nous ne parlerons pas de la classe des ylides stabilisés puisque nous n'avons enregistré aucune réaction en leur présence. Ce résultat, nous l'avons en partie attribué à la nature particulière de nos céto-sucres dont le carbonyle

est situé sur une chaîne latérale. Il nous faut relever les grandes différences de réactivité rencontrées également à l'intérieur d'une même catégorie de ces réactifs, particulièrement les résultats très éloignés obtenus, toutes conditions égales d'ailleurs, à partir du benzyldènetriphénylphosphorane et du méthylthiométhylènetriphénylphosphorane. Nous avons attribué cette différence de réactivité à la manière totalement dissemblable par laquelle la stabilisation de la charge négative portée par l'atome de carbone de l'ylide s'effectue.

Nous nous sommes intéressé ensuite aux renseignements recueillis au moyen des techniques spectroscopiques, la plus féconde étant la rmn. Grâce à elle, nous avons pu déterminer la configuration au niveau du cycle sur la base de la valeur des couplages entre les protons de l'enveloppe.

La détermination de la conformation du cycle s'est effectuée après calcul des valeurs d'angle dièdre entre protons, recours à la littérature et étude de modèles moléculaires.

La conformation au niveau de la liaison C-4 - C-5 a été attribuée au moyen de la constante de couplage allylique $J_{4,5}$.

Les isoméries géométriques ont, elles, été établies par la comparaison des grandeurs de déplacements chimiques et de constantes de couplage obtenues pour chaque composé avec celles de certains d'entre eux dont la configuration

avait été préalablement prouvée en utilisant l'effet Overhauser nucléaire.

Dans la seconde partie de ce travail, nous avons étudié le comportement de nos substrats avec un certain nombre de nucléophiles, particulièrement ceux dont un atome d'azote est responsable de la nucléophilicité.

Nous avons mis en évidence les trois réactions qu'il est *a priori* possible d'obtenir à partir des céto-sucres tosylés: réaction sur le carbonyle, déplacement du tosylate et réaction sur les deux sites possibles. Nous avons également montré l'intérêt qu'offre, avec ces substrats, l'emploi de binucléophiles. Pour clôturer ce chapitre, nous avons examiné les résultats obtenus par les techniques spectroscopiques utilisées et, avec l'aide des données du chapitre précédent, les avons appliquées à la détermination de la structure des produits synthétisés.

En guise de conclusion, nous dirons que tout au long de ce travail nous avons tenté de mieux cerner les processus gouvernant les phénomènes parfois déroutants mais toujours instructifs observés au cours de nos expériences.

Des divers nucléophiles testés, ce sont les ylides du phosphore qui ont fait preuve de la plus grande variété. Celle-ci s'est non seulement révélée dans leur comportement, qui peut grandement différer selon les caractéristiques du milieu dans lequel ils sont placés, mais s'est surtout traduite par la nature et le nombre de composés différents auxquels ils peuvent donner naissance,

puisque jusqu'à quatre dérivés pourront être obtenus au cours d'une seule réaction.

C'est opposés aux céto-sucres les plus simples que les ylides ont donné les résultats les plus féconds alors que les autres nucléophiles utilisés ont permis l'obtention de composés intéressants à partir de substrats plus complexes.

Mais ce sont les produits résultant de l'utilisation d'ylides qui nous ont apporté les plus grandes difficultés lors de leur séparation ou de leur purification.

Signalons encore la grande réticence à la cristallisation de nos produits dont le plus grand nombre sont obtenus à l'état sirupeux.

Si ce travail a confirmé la remarquable complexité de la réaction de Wittig appliquée à des céto-sucres, il a également montré la simplicité d'obtention, à partir de sucres cétoniques α - tosyloxylés, de composés aussi divers que des halogéno-sucres et des hétérocycles.

BIBLIOGRAPHIE

- /1/ J.M. Bourgeois, Thèse de doctorat ès sciences, Université de Genève, n° 1562, Genève (1973)
- /2/ J.M. Chalet, Thèse de doctorat ès sciences, Université de Genève, n° 1583, Genève (1972)
- /3/ J.M.J. Tronchet, S. Jaccard-Thorndahl et B. Baehler, *Helv. Chim. Acta* 52, 817 (1969)
- /4/ J.M.J. Tronchet, B. Baehler, H. Eder, N. Le Hong, F. Perret, J. Poncet et J.B. Zumwald, *Helv. Chim. Acta* 56, 1310 (1973)
- /5/ J. Yoshimura, T. Iida, H. Wakai et M. Funabashi, *Bull. Chem. Soc. Japan* 46-10, 3207 (1973)
- /6/ T. Korzybski, Z. Kowszyk-Gindifer et W. Kurylowicz, "Antibiotics Origin, Nature and Properties" I, 1st ed. Pergamon Press, PWN-Polish Scientific Publishers, Warszawa, Poland 1967, p. 549
- /7/ idem, p. 747
- /8/ F.J. Mc Quillin, "Alicyclic Chemistry" University Press, Cambridge 1972, p. 49

- /9/ J.M.J. Tronchet, N. Le Hong et F. Perret, *Helv. Chim. Acta* 53, 154 (1970)
- /10/ N. Baggett, J.M. Webber et N.R. Whitehouse, *Carbo-hydr. Res.* 22-1, 227 (1972)
- /11/ M.L. Wolfrom, S. Hanessian, *J. Org. Chem.* 27, 1800 (1962)
- /12/ J.M.J. Tronchet, C. Cottet et F. Barbalat-Rey, *Helv. Chim. Acta* 58, 1501 (1975)
- /13/ J.S. Brimacombe, *Carbohydr. Res.* 5, 60 (1968)
- /14/ S. Inokawa, K. Yoshida, H. Yoshida et T. Ogata, *Carbo-hydr. Res.* 26, 230 (1973)
- /15/ U.M. Dzhemilev, V.P. Yur'ev et G.A. Tolstikov, *Zhur-nal Obshchei Khimi* 41-4, 935 (1971) Traduit en anglais
- /16/ G.A. Tolstikov, U.M. Dzhemilev et V.P. Yur'ev, *Zhur-nal Obshchei Khimi* 42-7, 1611 (1972) Traduit en an-glais
- /17/ E. Vischer, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* 27, 1332 (1944)
- /18/ M.L. Wolfrom, S. Hanessian, *J. Org. Chem.* 27, 2107 (1962)
- /19/ K.E. Pfitzner, J.G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 3027 (1963); 87, 5661 (1965)
- /20/ D. Horton, M. Nakadate et J.M.J. Tronchet, *Carbo-hydr. Res.* 7, 56 (1968)
- /21/ G. Wittig, G. Geissler, *Ann.* 580, 44 (1953)
- /22/ G. Wittig, M. Rieber, *Ann.* 562, 177 (1949)
- /23/ S. Coffey, *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, 2nd ed., 1 F, 529
- /24/ E. Vedejs, K.A.J. Snoble, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 5778 (1973)
- /25/ M. Schlosser, "Topics in Stereochemistry" 5, 1, Ed. by E.L. Eliel and N.L. Allinger, J. Wiley (1970)

- /25'/ J.M.J. Tronchet, C. Cottet, B. Gentile, E. Mihaly
et J.B. Zumwald, *Helv. Chim. Acta* 56, 1802 (1973)
- /26/ S. Fliszar, R.F. Hudson et G. Salvadori, *Helv. Chim.
Acta* 46, 1580 (1963)
- /27/ S. Fliszar, R.F. Hudson et G. Salvadori, *Helv. Chim.
Acta* 47, 159 (1964)
- /28/ D.M. Brown, G.H. Jones, *J. Chem. Soc. C*, 249 (1967)
- /29/ J.M.J. Tronchet, A. Gonzalez, J.B. Zumwald et F.
Perret, *Helv. Chim. Acta* 57, 1505 (1974)
- /30/ D. Seyferth, R.S. Marmor et P. Hilbert, *J. Org. Chem.*
36, 1379 (1971)
- /31/ Yu.A. Zhdanov, V.A. Polenov, *Carbohydr. Res.* 16, 466
(1971)
- /32/ N. Le Hong, Thèse n° C.N.R.S. A.O. 8357. Faculté des
Sciences et des Techniques, Université de Besançon
(France) (1973)
- /33/ J.M.J. Tronchet, J. Tronchet, *Helv. Chim. Acta* 53,
1174 (1970)
- /34/ Shigeharu Inouye, Meiji Seika, *Kaisha* 11, 52 (1970)
- /35/ H. Audier, M. Fétizon, J.-C. Gramain, J. Schalbar
et B. Waegell, *Bull. Soc. Chim. France* 1880 (1964)
- /36/ H. Budzikiewicz, C. Djerassi et D.H. Williams, "Mass
Spectrometry of Organic Compounds", 263, Holden-Day,
San-Francisco (1967)
- /37/ O.S. Chizhov, L.S. Golovkina et N.S. Wulfson, *Carbo-
hydr. Res.* 6, 143 (1968)
- /38/ F.A.L. Anet, A.J.R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.* 87,
5250 (1965)
- /39/ L.M. Jackman, S. Sternhell, "Applications of Nuclear
Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemis-
try", 2nd ed. Pergamon Press, Braunschweig 1969,
p. 316 et ref. citées

- /40/ G.P. Newsoroff et S. Sternhell, Tetrahedron Lett. 6117 (1968)
- /41/ H.S. Mickley, T.H. Sherwood et L.E. Reed, "Applied Mathematics in Chemical Engineering", 2nd ed. Mc Graw Hill, New-York, N.-Y. 1957, p. 63
- /42/ M.Karplus, J. Chem. Phys. 30, 11 (1959)
- /43/ J.F. Stoddart, "Stereochemistry of Carbohydrates", Wiley-Interscience, N.-Y. (1971)
- /44/ J.M.J. Tronchet, B. Baehler, Helv. Chim. Acta 54, 546 (1971)
- /45/ E.L. Eliel, N.L. Allinger, S.J. Angyal et G.A. Morrison, "Conformational Analysis" Interscience Publishers (1965) et ref. citées
- /46/ M. Barfield, R. Spear et S. Sternhell, Chem. Reviews 76 (5), 595 (1976)
- /47/ R.J. Abraham, L.D. Hall, L. Hough et K.A. Mc Lauchlan, J. Chem. Soc. 3699 (1962)
- /48/ D.J. Burton, D.G. Naeae, J. Am. Chem. Soc. 95, 8467 (1975)
- /49/ V. Mark, Tetrahedron Lett. 42, 3139 (1964)
- /50/ A.W. Johnson, "Ylid Chemistry", 132-139, Academic Press, N.-Y. (1966)
- /51/ J.M.J. Tronchet, N. Le Hong et F. Perret, Helv. Chim. Acta 53, 154 (1970)
- /52/ G. Wittig, U. Schoellkopf, Chem. Ber. 87, 1318 (1954)
- /53/ R. Greenwald, M. Chaykovsky et E.J. Corey, J. Org. Chem. 28, 1128 (1963)
- /54/ W. Kemp, "Practical Organic Chemistry" Mc Graw Hill, London 1967, p. 134
- /55/ G. Wittig, M. Schlosser, Chem. Ber. 94, 1373 (1961)
- /56/ G.J. Karabatsos, J.D. Graham et F.M. Vane, J. Am. Chem. Soc. 84, 753 (1962)

- /57/ G.J. Karabatsos, R.A. Taller, J. Am. Chem. Soc. 85, 3624 (1963)
- /58/ G.J. Karabatsos, F.M. Vane, R.A. Taller et N. Hsi, J. Am. Chem. Soc. 86, 3351 (1964)
- /59/ A. Jotterand, Thèse de doctorat ès sciences, Université de Genève, n^o 1549, Genève (1971)
- /60/ J.M.J. Tronchet, B. Baehler, A. Jotterand et F. Perret, Helv. Chim. Acta 54, 1660 (1971)
- /61/ J.M.J. Tronchet, F. Rachidzadeh et J. Tronchet, Helv. Chim. Acta 57, 65 (1974)
- /62/ J.M.J. Tronchet, J. Tronchet, Helv. Chim. Acta 53, 1174 (1970)
- /63/ J.M.J. Tronchet, J.M. Bourgeois, Helv. Chim. Acta 53, 1463 (1970)
- /64/ D.C. Iffland, C. Salisbury et W.R. Schafer, J. Am. Chem. Soc. 83, 747 (1961)
- /65/ J.M.J. Tronchet, F. Rachidzadeh, résultats non publiés.
- /66/ J.M.J. Tronchet, F. Rachidzadeh, Helv. Chim. Acta 59, 2855 (1976)
- /67/ E. Mihaly, Thèse de doctorat ès sciences, Université de Genève, n^o 1715, Genève (1975)
- /68/ J.M.J. Tronchet, E. Mihaly, Carbohydr. Res. 46, 127 (1976)
- /69/ J.M.J. Tronchet, E. Mihaly et M. Geoffroy, Helv. Chim. Acta 58, 1187 (1975)
- /70/ A.S. Meyer, T. Reichstein, Helv. Chim. Acta 29, 152 (1946)
- /71/ G.J. Karabatsos, R.A. Teller, Tetrahedron 24, 3923 (1968)
- /72/ J.M.J. Tronchet, B. Gentile, J. Ojha, G. Moret, D. Schwarzenbach, F. Barbalat-Rey et J. Tronchet, manuscrit en préparation, à remettre à Carbohydr. Res.

/73/ G.J. Karabatsos, "Topics in Stereochemistry" 5, 1 Ed.
by E.L. Eliel and N.L. Allinger, J. Wiley (1970)

TABLE DES MATIERES

I <u>INTRODUCTION GENERALE</u>	5
Principaux composés du chapitre II	10
II <u>ACTION DES NUCLEOPHILES DU CARBONE</u>	14
2.1. Introduction	14
2.2. Préparation et réactions des céto-sucres	
(11) et (12)	17
2.2.1. Préparation	17
2.2.1.1. Préparation de (9)	21
2.2.1.2. Préparation de (6)	21
2.2.1.3. Préparation de (10)	22
2.2.1.4. Préparation de (7)	22
2.2.1.5. Préparation de (8)	24
2.2.1.6. Préparation de (11)	27
2.2.1.7. Préparation de (12)	27
2.2.2. Réactions des céto-sucres (11) et (12)	28

2.2.2.1. Généralités sur la réaction de Wittig	29
2.2.2.2. Méthode A	41
2.2.2.3. Méthode B	42
2.2.2.4. Réactions	42
2.2.2.4.1. Obtention de (15)	46
2.2.2.4.2. Obtention de (16)	47
2.2.2.4.3. Obtention de (18), (19), (20), (21), (22)	48
2.2.2.4.4. Obtention de (14)	49
2.2.2.4.5. Réaction de (11) avec $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{SCH}_3$ (NaH, DMSO)	50
2.2.2.4.6. Obtention de (23)	51
2.2.2.4.7. Obtention de (15)	52
2.2.2.4.8. Obtention de (17)	52
2.2.2.4.9. Obtention de (18), (19)	53
2.2.2.4.10. Obtention de (18), (19)	54
2.2.2.4.11. Réaction de (12) avec $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{SCH}_3$ (NaH, DMSO)	55
2.2.2.4.12. Obtention de (24), (25)	56
2.2.2.5. Méthodes d'obtention	57
2.2.2.5.1. Formation de (14)	60
2.2.2.5.2. Formation de (15)	62
2.2.2.5.3. Formation de (16), (17)	62
2.2.2.5.4. Formation de (18), (19)	63
2.2.2.5.5. Formation de (20), (21), (22)	64
2.2.2.5.6. Formation de (23), (24), (25)	65
2.2.2.6. Réaction de (11) avec le diazométhylphos- phonate de diméthyle	65
2.2.3. Discussion	67

2.3. Préparations et réactions des composés

(1), (2), (3), (4)	70
2.3.1. Préparations	70
2.3.1.1. Préparation de (1)	71
2.3.1.2. Préparation de (2)	71
2.3.1.3. Préparation de (4)	72
2.3.1.4. Préparation de (3)	73
2.3.2. Réactions des composés (2) et (4)	74
2.3.2.1. Introduction	74
2.3.2.2. Réaction de l'ylide cyanométhylènetriphényl- phosphorane	75
2.3.2.2.1. Avec le composé (2)	75
2.3.2.2.2. Avec le composé (4)	76
2.3.3. Discussion	76
2.4. Spectroscopie	78
2.4.1. Introduction	78
2.4.2. ir	78
2.4.3. uv	79
2.4.4. sm	79
2.4.5. Pouvoirs rotatoires	84
2.4.6. rmn	85
2.4.6.1. Effet Overhauser nucléaire	86
2.5. Etude configurationnelle	89
2.6. Etude conformationnelle	97
2.6.1. Introduction	97
2.6.2. Conformation au niveau de la liaison C-4 - C-5	98
2.6.3. Conformation du cycle furannique	103

2.6.3.1. Cas des composés de configuration <u>xylo</u> . . .	.103
2.6.3.2. Cas des composés de configuration <u>arabino</u> . .	.104
2.6.3.3. Cas des composés de configuration <u>glycéro</u> . .	.105
2.7. Réactions négatives	.106
2.8. Discussion	.108
2.8.1. Absence de réaction	.108
2.8.2. Isomérisie géométrique	.109
2.8.3. Epimérisation en C-4	.111
2.8.4. Elimination simple	.113
2.8.5. Alkylidénation simple	.114
2.8.6. Alkylidénation - élimination	.115
2.8.7. Réactions des cétones α tosylées avec les ylides	.117
PARTIE EXPERIMENTALE II	.118
Généralités	.118
Préparations	.121
 Principaux composés du chapitre III	.139
<u>III REACTIONS DE NUCLEOPHILES DIVERS</u>	.141
3.1. Introduction	.141
3.2. Réaction du céto-sucré (11)	.142
3.2.1. Formation de l'hydrazone (31)	.143
3.2.2. Formation de l'azoacétate (32), (33)	.144
3.2.3. Réaction de (11) avec la 4-phénylsemicarbazide	145
3.2.4. Réaction de (11) avec la N-méthylhydroxylamine	146
3.2.5. Formation de l'hydroxylamino-sucré (38) . . .	.147
3.2.6. Formation du radical libre (39)	.149
3.2.7. Discussion	.152

3.3. Réactions des composés (1), (2), (3), (4) . . .	.152
3.3.1. Action de l'hydruure de lithium-aluminium sur (1), (2), (3), (4)	.154
3.3.2. Acétylation de (2)	.155
3.3.3. Formation de l'iodo-sucré (41)	.156
3.3.4. Nucléophiles de l'azote	.157
3.3.4.1. Formation de l'hydrazone (42)	.157
3.3.4.2. Formation de l'hétérocycle (43)	.160
3.3.5. Discussion	.162
3.4. Spectroscopie	.163
3.4.1. ir	.163
3.4.2. uv	.163
3.4.3. sm	.164
3.4.4. Pouvoirs rotatoires	.165
3.4.5. rmn	.165
3.5. Discussion	.169
PARTIE EXPERIMENTALE III	.171
 IV <u>RESUME ET CONCLUSION</u>	.179
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	.185

